

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

No

389

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Louis LORTAT-JACOB

Né le 30 août 1908, à Paris
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Aide d'Anatomie à la Faculté

LES RÉACTIONS
D'HYPERSENSIBILITÉ A L'INFECTION
EN CHIRURGIE

Président : M. GOSSET, Professeur

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Louis LORTAT-JACOB

Né le 30 août 1908, à Paris
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Aide d'Anatomie à la Faculté

LES RÉACTIONS
D'HYPERSNESIBILITÉ A L'INFECTION
EN CHIRURGIE

Président : M. GOSSET, Professeur

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1939

DOYEN... TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HASARD.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE..... Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.). Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK..... Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LAVIER..... Parasitologie.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY.... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET.... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.
 GUÉNIOT..... Obstétrique.
 HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER..... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 SCHWARTZ..... Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL.... Obstétrique.

IV. — AGREGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.
ALAJOUANINE.
AUBERTIN.
BRULÉ.
CHABROL.
DONZELOT.
DUVOIR.
LIAN.
VALLERY-RADOT
(Pasteur).
SÉZARY.

Clinique médicale.

MM.
BASSET.
BROCQ.
CADENAT.
GATELLIER.
MOURE.
QUENU.
VELTER.

Clinique chirurgicale.

MM.
ÉCALLE.
METZGER.

Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.
CHAILLEY-BERT, agrégé Éducation physique.
LEDoux-LEBARD Radiologie clinique
RUPPE Stomatologie.
WEIL-HALLÉ Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE
LE DOCTEUR LÉON LORTAT-JACOB

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Officier de la Légion d'honneur

Figure exemplaire ; mon affliction toujours si vive est accrue chaque jour à la pensée que, trop tôt enlevé à mon immense mais juvénile tendresse, il n'aura pas connu que la maturité l'avait faite plus généreuse.

A MA MÈRE

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GOSSET

Professeur de Clinique chirurgicale à la Faculté
Chirurgien de la Salpêtrière
Membre de l'Institut

*Qui m'a fait l'honneur de me permettre
de profiter pendant plusieurs années encore
des fructueux enseignements de son magni-
fique Service de la Salpêtrière.*

*En témoignage de reconnaissance et de
fidèle et admiratif attachement.*

A LA MÉMOIRE DE MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL LECÈNE

*Dont la paternelle affection força ma
vocation ; son souvenir admirable ne cesse
d'être présent à mes débuts chirurgicaux.*

A MES MAÎTRES DANS L'INTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS BAZY

Chirurgien de l'Hôpital Saint-Louis
Secrétaire général de l'Académie de Chirurgie

*J'ai eu le privilège de passer près de lui
une inoubliable première année d'Internat ;
j'espère, dans cette thèse, reflet de ses tra-
vaux antérieurs, ne pas avoir trahi ses
conceptions originales.*

*En hommage d'indéfectible affection et
de reconnaissance pour son inlassable sol-
licitude.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. BROCC

Chirurgien de l'Hôpital Bichat

*Auprès duquel j'ai goûté la quiétude
d'examens cliniques soigneux sanctionnés
par des interventions sagement conduites.*

*En reconnaissance des témoignages de
bienveillante sympathie qu'il m'a donnés,
et en hommage de respectueux attachement.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. CHEVASSU

Professeur de Clinique Urologique
Chirurgien de l'Hôpital Cochin
Membre de l'Académie de Médecine

*Je lui dois d'être persuadé de l'utilité de
l'iconographie et de la circonspection opératoire en urologie.*

*Je le remercie profondément de la faveur
qu'il m'a faite en m'accordant un semestre
d'internat. Je pense en avoir tiré un profit
maximum grâce à la précision et à la
rigueur de son méthodique enseignement.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. MONDOR

Professeur de Pathologie chirurgicale
Chirurgien de l'Hôpital Bichat

*De nombreuses images, précieusement
conservées, de pittoresques visites, sont
autant de gages d'efficacité de son élo-
quent et lumineux enseignement.*

*Je ne saurais assez le remercier de ses
profitables critiques et de son indulgence.*

*En témoignage de vif attachement et de
profond respect.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. LENORMANT

Professeur de Clinique chirurgicale à la Faculté
Chirurgien de l'Hôpital Cochin
Membre de l'Académie de Médecine

*Dont j'évoque l'exemple lorsque je
tente d'envisager au mieux de la raison
un acte de thérapeutique chirurgicale.*

*En hommage d'admiration et de pro-
fond attachement.*

A MES MAITRES A LA FACULTÉ

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. ROUVIÈRE

Professeur d'Anatomie à la Faculté
Membre de l'Académie de Médecine

*En témoignage de vive reconnaissance
pour ses précieux encouragements.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. HOVELACQUE

Chef des Travaux d'Anatomie à la Faculté

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. OLIVIER

A MES AUTRES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage :

1927-1928. MONSIEUR LE PROFESSEUR SERGENT
1928-1929. MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DUVAL

Externat :

1929-1930. MONSIEUR LE PROFESSEUR P. LECÈNE (*in memoriam*)
1930-1931. MONSIEUR LE PROFESSEUR HARVIER
1932-1933. MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SÉZARY
1933-1934. MONSIEUR LE PROFESSEUR GOSSET

Internat provisoire :

1931-1932. MONSIEUR LE PROFESSEUR TROISIER

A MES MAÎTRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAUBRY, Médecin de l'Hôpital Broussais.

MESSIEURS LES PROFESSEURS AGRÉGÉS D'ALLAINES, AMELINE, FUNCK-BRENTANO, MÉNÉGAUX, MOULONGUET, PETIT-DUTAILLIS, WILMOTH, Chirurgiens des Hôpitaux.

MESSIEURS LES DOCTEURS AUROUSSEAU, S. BLONDIN, BRAINE, CHARRIER, J. GOSSET, GÉRARD-MARCHANT, HEPP, P.-A. HUET, LEIBOVICI, A. MOUCHET, SAUVAGE, THALHEIMER, Chirurgiens des Hôpitaux.

MONSIEUR LE DOCTEUR AUBIN, Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux.

MONSIEUR LE DOCTEUR CAROLI, Médecin des Hôpitaux.

MESSIEURS LES DOCTEURS J. BERNARD, CHABRUT, DELAFONTAINE, DUFOUR, JOURDAN

A MON FRÈRE

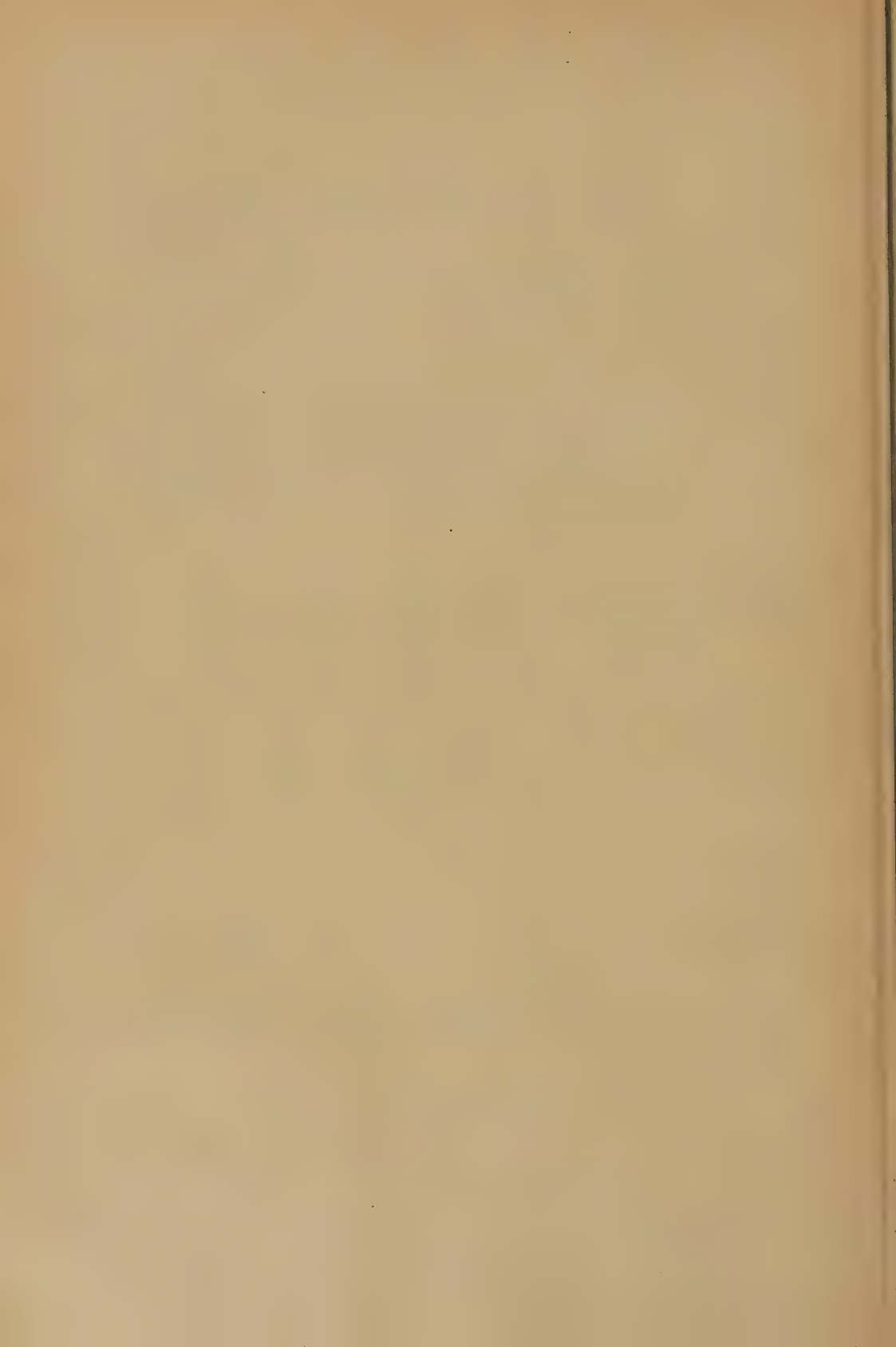
MONSIEUR LE DOCTEUR ETIENNE LORTAT-JACOB, ancien Chef de Clinique à la Faculté, Chef de Laboratoire à l'Hôpital Saint-Louis.

A MES BEAUX-FRÈRES

MONSIEUR LE DOCTEUR G.-L. HALLEZ, ancien Chef de Clinique à la Faculté.

MONSIEUR LE DOCTEUR R. DEGOS, Médecin des Hôpitaux.

A MES AMIS



LES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ A L'INFECTION EN CHIRURGIE

INTRODUCTION

Il est peu de phénomènes d'ordre biologique dont l'existence soit aussi solidement établie que celle de l'hypersensibilité aux germes microbiens.

La certitude de cette notion est basée sur :

- une expérimentation abondante d'auteurs nombreux ;
- l'étude des maladies spontanées chez les animaux ;
- l'observation en pathologie humaine ; pour ne prendre qu'un exemple, est-il possible de saisir l'évolution de la tuberculose, l'anatomie pathologique de ses lésions, son traitement et surtout sa prévention si l'on ne tient pas compte des réactions *d'hypersensibilité* ou *d'allergie* au bacille de Koch ?

De même en chirurgie, des protocoles d'expériences sur l'animal, de constatations nécropsiques et de réinterventions nous montreront combien la place de cette notion est considérable.

Nous en parlons d'autant plus volontiers que nous avons partagé un instant le scepticisme de quelques-uns de ceux à qui plus tard nous exposons nos projets. Nous avons compris à notre tour certains faits qui jusqu'alors étaient restés pour nous inexplicables, et comme d'autres nous avons trouvé dans l'expérimentation, la pathologie comparée,

et la pathologie générale, les arguments qui ont emporté notre conviction.

Ces réactions d'hypersensibilité à l'infection ne sont pas fréquentes ; mais il suffit d'avoir observé une ou deux morts particulièrement bouleversantes par leur soudaineté, par leur caractère imprévu, allant à l'encontre de tout pronostic préopératoire, confirmé par l'assurance de bénignité acquise au cours de l'intervention satisfaisante, pour être convaincu qu'il est nécessaire de démasquer les raisons de ces accidents écrasants, dont l'injustice a pu faire s'indigner plus d'un chirurgien.

Sans doute dans cet ordre d'idée a-t-on gagné du terrain ces dernières années. De nombreux auteurs ont tenté de trouver l'explication de ces morts post-opératoires non imputables au chirurgien. La mort subite en particulier a fait ouvrir bien des discussions dont toutes ne sont pas closes. Nous ne pouvons dans cette introduction reprendre le détail des travaux faits à propos de cette grave question. Le shock post-opératoire a été mieux compris à la suite de l'expérience de la dernière guerre ; à côté des effets de l'hémorragie on a reconnu ceux de l'intoxication polypeptidique (Pierre Duval et son école).

— La maladie post-opératoire, ainsi dénommée par Leriche, précise et complète la notion d'accidents toxiques (troubles du métabolisme de l'eau, des chlorures, de la glycorégulation, de l'équilibre acide-base...) ;

— Le Congrès français de chirurgie de Paris (1930), suscite de nombreuses publications sur la préparation des malades aux opérations ;

— Des études étaient consacrées au syndrome pâleur hyperthermie ; plus récemment enfin, au syndrome embolique.

Mais à aucune de ces étapes dans le progrès de la sécurité opératoire, on ne semblait donner à l'infection la place qui lui revenait. Sans doute, l'asepsie et les « vaccinations »

aidant, le rôle de l'infection devait-il être réduit au minimum. Pourtant certaines observations trouvent une explication plus séduisante dans le domaine infectieux que dans celui de la chimie. Nous ne devons pas oublier que l'opéré est souvent un infecté latent ; nous devons compter avec son terrain particulier, constitutionnel ou acquis.

M. Louis Bazy nous a appris à connaître ces faits apparemment inexplicables ; c'est à sa suite que nous nous sommes proposé d'aborder cet aspect particulier du problème de l'insécurité opératoire ; car pour plus rares, ces accidents n'apparaissent pas moins graves que les accidents emboliques ; ils semblaient également imprévisibles.

Ayant vu quel rôle de premier plan jouait l'hypersensibilité aux germes microbiens, dans certains accidents post-opératoires, quand on la subit ; dans le maniement de la bactériothérapie, quand on l'exploite, notre but dans ce travail ne sera pas de donner un accommodement au chirurgien fautif, mais l'apaisement et peut-être une meilleure assurance pour l'avenir au malchanceux.

PLAN DU TRAVAIL

Voici le plan que nous avons suivi dans cette étude :

- 1° Exposé de quelques faits saisissants ;
 - 2° Etude comparée de l'hypersensibilité et de l'immunité ;
 - 3° Etude comparée de l'hypersensibilité et de l'anaphylaxie ;
 - 4° Description des manifestations cliniques de l'hypersensibilité à l'infection ;
 - 5° Essai de pathogénie ;
 - 6° Prévention et traitement ;
 - 7° Etude des relations de la vaccinothérapie et de l'hypersensibilité ;
 - 8° Expérimentation (que nous avons voulu exposer en un seul chapitre et à la fin du travail parce qu'elle se rapporte aux différents chapitres traités, et que des raisons matérielles nous ont obligé à rassembler notre documentation iconographique en dernier lieu) ;
 - 9° Conclusions.
-

CHAPITRE I

Des faits.

Quelques observations significatives fixeront mieux le sujet. La première de ces observations appartient à M. Louis Bazy et a déjà été publiée par lui antérieurement :

OBSERVATION I. — Il s'agit d'une jeune femme de 23 ans qui entre à l'hôpital pour des douleurs de la fosse iliaque droite ; il ne s'agissait que de recrudescence de phénomènes douloureux perçus depuis longtemps.

La température est élevée, 38°4 le matin, 39°4 le soir.

La fosse iliaque droite est modérément douloureuse, et il existe une discordance des symptômes locaux et généraux... et M. Bazy écrit : « en raison de la discordance des symptômes on pense que la température pourrait bien être due à une rhinopharyngite concomitante, et se fiant à cette notion, un de mes assistants, sans avoir comme à l'habitude pratiqué l'intradermo-réaction de règle, croit pouvoir au bout de peu de jours pratiquer l'appendicectomie. L'opération est exécutée simplement et montre un appendice chroniquement enflammé entouré de quelques adhérences fibreuses dont on se débarrasse aisément.

Les suites opératoires de cette intervention si banale ont été foudroyantes. Dès le lendemain de l'opération, une hyperthermie considérable apparut qui ne cessa d'augmenter jusqu'à la mort, et la malade succomba le deuxième jour après l'intervention, avec une température de 41°.

L'autopsie pratiquée n'a révélé au niveau du foyer opératoire qu'un peu de sérosité avec quelques fausses membranes. *Pas de lésion de péritonite, la bourse d'enfouissement ne comporte aucun point perforant ; le moignon de l'appendice est étanche.*

On ne trouve aucune lésion viscérale manifeste, sauf au niveau des deux poumons qui ressemblent à du tissu splénique, *tant ils sont gorgés de sang et œdémateux*.

Nous exposerons plus loin comment nous concevons l'interprétation de tels faits.

L'observation suivante, évoque de suite une pathogénie différente, et cependant nous pourrions conclure plus tard que le processus de la mort, vraisemblablement analogue, les unit étroitement.

OBSERVATION II. — Nous devons à l'obligeance de M. Wilmoth cette observation inédite dont nous ne donnerons dans ce chapitre qu'un résumé :

M. H..., 38 ans, souffre depuis des années de troubles digestifs vagues, mis sur le compte d'un état hépatique, et de douleurs de la fosse iliaque droite ; des médecins consultés ont toujours parlé d'appendicite et conseillé maintes fois l'appendicectomie.

Celle-ci pratiquée quelques jours plus tard, montre un appendice apparemment peu pathologique. Il est même court, mais sa situation rétro-cæcale, l'ouverture des espaces cellulaires sous-péritonéaux, malgré l'impression de bénignité, incitent l'opérateur à laisser un drain de sécurité.

Dès le lendemain, la température est à 39°, l'état alarmant. Le malade fait une *hématémèse*, le surlendemain.

Le troisième jour, la situation s'aggrave encore ; le ventre est ballonné, tendu, le malade n'émet pas de gaz, le processus hémorragique se manifeste sur l'arbre urinaire et le malade émet des urines sanglantes.

Le quatrième jour, M. Wilmoth réintervient ; le foyer opératoire est indemne. Il n'existe aucune sérosité ; il semble qu'on vienne de terminer l'intervention.

Par contre, on observe un infarctissement étendu du grêle, dont les parois sont rouge foncé, noirâtres, aspect classique de boudin ; *mais le mésentère ne présente aucune lésion d'infarctissement* ; une fistule du grêle est rapidement pratiquée à la Witzel. Le malade décède le lendemain soir.

L'autopsie n'a pu être pratiquée, mais la lésion du grêle constatée lors de la réintervention, l'intégrité du foyer opératoire,

les hémorragies viscérales associées, donnent toute sa valeur à cette observation.

Voilà deux exemples, choisis parmi les faits dont nous voudrions saisir la signification et que nous voudrions tenter de prévoir.

A la bénignité de ces deux interventions chirurgicales légitimes, parfaitement exécutées, la mort a donné un imprévisible démenti ; et pourtant les lésions semblaient anodines et l'acte opératoire n'a entraîné aucune complication locale comme le montrent les protocoles d'autopsie et de réintervention.

Devant de tels faits on ne peut s'empêcher d'évoquer le souvenir d'embolies mortelles surprenant certaines opérées aux heures les plus joyeuses de leur convalescence.

Quel que soit leur caractère d'exception, les faits de cet ordre, signalés depuis longtemps par M. Louis Bazy, demandaient d'être réaffirmés, et leur interprétation reprise.

La lecture de la première de ces deux observations justifie, avec quelques autres que nous exposerons plus loin, la description faite par M. Louis Bazy, des infections post-opératoires à type toxémique.

Le syndrome infectieux est caractérisé par l'état hyperthermique, mais aussi par les résultats positifs des hémocultures faites lors de l'élévation thermique, ou lorsque celles-ci n'ont pu être pratiquées, de l'ensemencement de la moelle osseuse après prélèvement aseptique d'une côte lors de l'autopsie.

Mais déjà on peut dire plus : la brutalité inouïe de ces réactions, et leur évolution fatale à allure suraiguë suggère l'idée d'un terrain spécial, réagissant anormalement.

Dès lors les données de l'autopsie viennent étayer encore cette impression. Ne constate-t-on pas dans les cas superposables, l'absence de modification du foyer opératoire, pouvant expliquer une telle évolution ?... l'absence de toute

faute de technique ? (sutures étanches, hémostase correcte).

Par contre dit M. Louis Bazy, lorsqu'il rapporte l'observation n° 1 l'aspect des poumons est véritablement saisissant ; l'énorme encombrement dont ils sont le siège, la stase sanguine, l'œdème qui remplit les bronchioles ne peut pas ne pas attirer et retenir l'attention.

Et sans vouloir considérer comme univoque la pathogénie des lésions pulmonaires post-opératoires, il est tout de même permis de penser, devant celles-ci, à l'intervention du choc anaphylactique. Ne constituent-elles pas l'une des plus constantes lésions constatées à l'autopsie sur l'animal d'expérience, lorsqu'on met en jeu chez lui le mécanisme de l'anaphylaxie.

Cette première observation devient encore plus instructive si l'on veut bien en rapprocher l'étude de la seconde.

Ici les phénomènes infectieux semblent en effet, au second plan ; on intervient sur un malade apyrétique, et cependant, voici déclanchées avec une réaction hyperthermique précoce post-opératoire, des manifestations hémorragiques multiples qui ne peuvent pas laisser de doute sur la nature anaphylactique de cette réaction : *hématémèse, hématurie, infarcissement de l'intestin* permettent en effet de rapprocher ce cas, des manifestations hémorragiques observées par Sanarelli et Schwartzmann.

Nous aurons à nous étendre plus longuement sur les caractères de ce phénomène. Qu'il nous suffise, alors que nous exposons les faits élémentaires nous ayant conduit à l'hypothèse de l'hypersensibilité à l'infection de certains sujets, de *relever le caractère allergique*, de ces réactions hémorragiques de l'organisme.

Une troisième observation viendra mieux encore, montrer les relations des phénomènes infectieux, et de ces réactions post-opératoires que nous considérons comme allergiques.

Les caractères d'infection et de sensibilité y sont d'une

égale importance, mieux intriqués ; alors que dans l'observation I, l'infection semblait cliniquement dominante, et dans l'observation II, la réaction allergique.

OBSERVATION III. — Cette troisième observation nous est communiquée par M. Louis Bazy :

« Il s'agit d'un homme qui présente cliniquement des symptômes d'ulcère de l'estomac. Les données radiologiques concordent et montre un ulcère haut situé sur la petite courbure.

Désirant éviter la fâcheuse éventualité d'une grave réaction post-opératoire, analogue à celles qu'il a décrites sous le nom de toxémie post-opératoire, M. Louis Bazy pratique chez ce malade une intradermo-réaction ; méthode préconisée par lui depuis longtemps. L'intradermo-réaction faite à la cuisse avec un vaccin polyvalent contenant du streptocoque, du colibacille, de l'entérocoque et du staphylocoque, se montre fortement positive ; une plaque rouge vineux, d'apparence presque hémorragique envahit la quasi-totalité de la face externe de la cuisse. »

Reprenons le texte même de M. Louis Bazy :

« Elle me semble témoigner (l'intradermo-réaction), d'une hypersensibilité particulière. Afin d'essayer de la supprimer je conseille d'injecter, cette fois, sous la peau, 1 cm³ du même vaccin qui avait servi à l'intradermo-réaction. Sous l'influence de cette injection, la température monte à 39°, et, phénomène encore plus digne d'être noté : *le malade éprouve une recrudescence de ses douleurs gastriques et présente une hématomèse.*

« Il me paraît difficile de ne pas admettre que tout ceci ne soit pas révélateur de cet état d'hypersensibilité où se trouvent beaucoup de nos opérés et qui est, à mes yeux, à l'origine d'un grand nombre de complications post-opératoires.

« Comment expliquer autrement, que l'injection de quelques gouttes de vaccin dans la peau provoque une intense réaction locale et que l'administration sous-cutanée de ce même vaccin amène non seulement une hausse brusque de la température, mais aussi un réveil focal de la lésion, comme en témoigne la douleur et surtout l'hémorragie ?

« Bien mieux, comme dans l'anaphylaxie, la désensibilisation peut être obtenue.

« En effet, quelques jours après l'injection vaccinale qui avait

donné lieu à une si nette réaction, j'en pratique une seconde : elle n'influe en rien sur la courbe de température et cette fois la lésion stomacale reste muette.

« Une contre épreuve est pratiquée trois jours après sous la forme d'une nouvelle intradermo-réaction effectuée sur la cuisse du côté opposé, pour être sûr de ne pas se heurter à une immunité locale : l'intradermo-réaction est totalement négative.

« L'opération me paraît pouvoir être tenté avec le maximum de chance d'éviter le risque infectieux. »

Une gastrectomie large est pratiquée dont les suites immédiates furent extrêmement favorables.

L'examen histologique de l'estomac enlevé a montré : au voisinage de l'ulcère et même loin à distance de lui, dans la sous-muqueuse et aussi dans la sous-séreuse l'existence d'une quantité de petits abcès miliaires, d'apparence folliculaire.

Dans cette observation nous avons d'une part, la lésion infectieuse anatomiquement contrôlée ; d'autre part, la réaction locale, focale et générale de l'organisme, et ses modifications par la vaccination.

Peut-on mieux montrer que par cet exemple, la liaison qui existe entre les troubles apparemment infectieux de la première observation, et ceux de l'hypersensibilité manifeste de la seconde ?

Peut-on dès lors se défendre de considérer dans l'acte opératoire, outre les conditions d'asepsie, la rigueur de la technique, le rôle du terrain sur lequel on intervient ?

Nous n'avons pas la prétention d'innover en cette matière. Il n'est plus de chirurgien consentant à opérer sans connaître la teneur en urée du sang de leur malade ; le temps de saignement, le temps de coagulation. Il n'en est pas non plus qui ne soit au courant des risques des modifications humorales causes de la maladie post-opératoire.

Quant à la formule sanguine, elle fait également partie des examens pratiqués systématiquement avant l'intervention. Mais il nous faudra revenir sur son interprétation, et en raison des faits que nous venons d'exposer, il apparaît

que sa valeur ne soit totale que si on est prévenu de l'état de sensibilité de l'organisme pour l'infection en général, ou une infection en particulier.

La formule leucocytaire doit certes traduire un état réactionnel de l'organisme vis-à-vis des germes qui l'habitent. Mais elle varie sous des influences diverses (virulence du germe ; ancienneté de l'infection ; moyens de défense de l'organisme).

De plus, elle ne trahit rien des traces qu'ont pu laisser sur l'individu les luttes antérieures ; et c'est ainsi que pour mieux étudier ces états d'hypersensibilité dont on a vu l'existence et les redoutables manifestations, nous devons retracer les caractères principaux de l'immunité, et ses rapports avec l'hypersensibilité.

CHAPITRE II

Immunité et hypersensibilité.

Exposé du problème. — Théorie de l'immunité cellulaire (Metchnikoff). — Théorie de l'immunité humorale (M. Nicolle). — Place de l'hypersensibilité par rapport à l'immunité. — Application à l'hypersensibilité des conceptions cellulaires et humorales de l'immunité. — Conclusions.

Exposé du problème :

Depuis que s'est vulgarisée la vaccination, chacun s'est fait à cette idée que l'introduction dans l'organisme d'un germe de virulence atténuée était capable de mettre en jeu certaines propriétés vitales de l'individu jusque-là indemne, et de déterminer un état réfractaire à l'affection que ce même germe à l'état normal lui eut communiqué : la vaccination déclanche l'immunité.

De même à l'idée de l'immunité acquise, d'ailleurs plus ou moins durable, après certaines maladies développées spontanément.

Enfin, le fait qu'un organisme atteint autrefois par un germe avec des manifestations aiguës ait pu par la suite vivre avec ce germe, sans trouble apparent, à l'état chronique, évoque l'idée d'une immunité acquise et durable.

C'est ce que Ch. Nicolle (destin des maladies infectieuses) exprime ainsi : « Parfois, l'immunité paraît liée, non à l'établissement d'un état de résistance consécutif à la guérison, mais à la persistance, chez le sujet guéri, de quelques individus microbiens, particulièrement difficiles à détruire.

La présence de ces individus entretient la résistance. Le jour où ils ont disparu, l'organisme perd son immunité : il cesse d'être vacciné. »

Mais il s'agit dans ces divers cas envisagés de l'immunité prise au sens le plus restreint du mot impliquant avec l'état réfractaire de l'organisme aux effets du germe considéré, sa tolérance parfaite vis-à-vis de ce même germe.

Si au contraire à un état également réfractaire s'ajoutent de fortes réactions de l'organisme, dès l'introduction du germe, l'immunité joue aussi, empêchant le germe de nuire, la maladie de se développer, mais il y a intolérance de l'organisme vis-à-vis du germe : *on est en présence de l'état d'hypersensibilité.*

L'immunité en général doit donc comprendre :

1° *L'immunité proprement dite ;*

2° *L'hypersensibilité.*

C'est sur ce point particulier de l'immunité que nous nous proposons d'attirer l'attention des chirurgiens.

Toutes les raisons énumérées plus haut que l'on peut avoir de croire au développement d'une immunité proprement dite, chez un sujet, peuvent et *doivent* être considérées comme les causes d'un phénomène plus étendu : le développement de l'immunité en général.

Dès lors *on doit redouter la forme intolérante de l'immunité, c'est-à-dire l'hypersensibilité*, dont les effets physiopathologiques, efficaces contre l'agresseur, peuvent parfois être néfastes sur l'organisme protégé.

Qu'elle soit naturelle, acquise ou transmise, l'immunité peut revêtir la forme d'hypersensibilité ; nous reviendrons plus amplement sur ce point dans la suite de ce travail.

Ce rapprochement entre l'hypersensibilité et l'immunité nous conduit à rappeler très succinctement les principales conceptions de l'immunité.

Théorie cellulaire de Metchnikoff.

Metchnikoff le premier interpréta la présence dans les globules blancs de germes microbiens au cours de certaines infections, non comme un mode de propagation et de pullulation des germes, mais comme un processus de défense de l'organisme. Ce n'était pas selon lui un envahissement des éléments cellulaires par les germes, mais une véritable digestion des germes par les cellules.

Propriété commune aux protozoaires et aux métazoaires mais à laquelle s'emploie tout l'organisme, lorsqu'il s'agit de protozoaire, alors que chez les êtres supérieurs ce rôle de défense est dévolu aux phagocytes (polynucléaires neutrophiles ou microphages ; mononucléaires ou macrophages ; cellules géantes ou groupement de plusieurs macrophages ou plasmodes).

Ce moyen de défense très général des organismes évolue à mesure qu'on progresse dans l'étude des êtres.

C'est encore à Metchnikoff qu'est due cette notion fondamentale ; les réactions à l'infection et au traumatisme étant absolument assimilables aux fonctions digestives chez l'amibe ; de plus en plus différenciées à mesure qu'on s'élève dans l'échelle animale : la phagocytose commençant chez les vers à être le propre de cellules mésodermiques distinctes, pour atteindre son terme chez les vertébrés.

La démonstration ainsi faite par Metchnikoff de la similitude des phénomènes de digestion et de phagocytose, suggère à Tzanck l'interprétation suivante de l'état réfractaire :

Celui-ci correspondrait à la transformation du « réactogène » en aliment (1).

1. *Réactogène* : substance provoquant de la part d'un organisme une réaction d'ailleurs inconstante, distincte des réactions dites d'empoisonnement, et non toujours en fonction des anticorps. L'antigène est un réactogène, mais peuvent être des réactogènes des substances étrangères à l'organisme, qu'elles soient des antigènes ou non ; des substances nées de cette organisme sous des influences diverses ; des toxiques à une dose infra-

« En d'autres termes, l'état réfractaire nous apparaît comme celui où un réactogène microbien n'intervient qu'en tant qu'aliment ; et l'immunité acquise correspond au mécanisme de transformation du réactogène microbien en aliment.

Dans l'immunité naturelle le phénomène de digestion est immédiat ; dans l'immunité acquise, il est précédé par un véritable processus de digestion extra-cellulaire qui mordance le réactogène et le prépare.

Ceci explique la *présence d'anticorps dans l'immunité acquise*, et leur *absence dans l'immunité naturelle*. Mais dans les deux cas, le processus essentiel est identique.

A la conception cellulaire de l'immunité, on a pu opposer une *conception humorale* ; celle-ci a pris corps avec Nuttal, qui démontre le pouvoir bactéricide du sérum sanguin ; pouvoir attribué par Buchner aux alexines ; mais Metchnikoff ne tarda pas à montrer l'origine leucocytaire des alexines. Par la suite l'expérience de Pfeiffer, 1894, montra qu'il existe dans le sérum du cobaye « préparé », des substances nocives pour le vibron cholérique ; celles de Bordet, 1899, démontrant le pouvoir agglutinant puis lysant du sérum de cobaye « préparé » par des globules rouges de lapin, pour les globules rouges du lapin, devaient conduire à la notion d'antigènes et d'anticorps.

Théorie humorale de M. Nicolle.

Après ce bref rappel des principales étapes dans l'étude de l'immunité, nous nous arrêterons à la séduisante conception générale des anticorps de Maurice Nicolle.

Pour cet auteur, les anticorps artificiels peuvent être divisés en trois groupes, suivant la nature des corps ou antigènes correspondants :

toxique ; des agents physiques ou mécaniques (d'après Tzanck, *Immunité, intolérance, biophylaxie*. 1 vol., Masson, 1932).

a) Les anticorps des cellules animales, végétales ou microbiennes, comprenant deux types bien connus et diamétralement opposés dans leur action : les cytoagulines (agglutinine) et les cytolytines.

Les cytoagulines, agents de condensation, modifient l'état physique et chimique de tous les éléments sensibles, morts ou vivants, et paralysent durant leur vie ceux de ces éléments qui sont doués de mobilité.

Les cytolytines, agents de décondensation, attaquent les cellules d'une façon plus ou moins brutale et en libèrent des poisons auxquels on peut donner le nom d'endotoxines vraies. L'intoxication résultante n'est toutefois réalisable que si la cytolyse s'accomplit assez vite et intéresse, bien entendu, une masse suffisante de substance cellulaire.

b) Les anticorps des matières albuminoïdes animales, végétales ou microbiennes qui jouissent du pouvoir antigène, comprenant les albumino-coagulines (précipitines) et les albumino-lysines. Les albumino-coagulines condensent les substances sensibles mais ne les précipitent que *in vitro* ; les albumino-lysines attaquent les matières albuminoïdes et en libèrent ici encore des endotoxines vraies.

c) Les anticorps des toxines solubles, animales, végétales, ou microbiennes, comprenant les toxino-coagulines (antitoxines) et les toxinolysines.

Les toxino-coagulines condensent les toxines sensibles, les toxino-lysines attaquent ces mêmes toxines et en libèrent les toxines vraies.

L'organisme animal auquel on administre une cellule, un albuminoïde ou une toxine, réagit par le moyen des deux anticorps correspondants, coagulines et lysines. Dans la majorité des cas, ces deux anticorps sont formés parallèlement, bien que leur quantité respective demeure habituellement variable, à un moment donné et en un point donné de l'organisme.

C'est *cette abondance variable dans le temps et le lieu* (et subordonnée à la qualité de l'animal et à celle de l'antigène d'une part, à la quantité et à la voie d'introduction de l'antigène de l'autre) que *traduisent objectivement les phénomènes classiques de l'immunité et de l'hypersensibilité*.

A un point de vue théorique et absolu, on pourrait considérer les coagulines comme représentant les « bons » anticorps et les lysines comme représentant les « mauvais ».

En effet (dans les cas où elles prédominent) les coagulines, en condensant rapidement les antigènes, fournissent à l'organisme le laps de temps nécessaire pour les attaquer peu à peu sans que la quantité de poison, libérée par unité de temps, puisse déterminer des accidents toxiques (ou tout au moins mortels). Les lysines, au contraire, nous apparaissent (lors de leur prédominance) comme les agents d'un empoisonnement obligé et parfois foudroyant, car l'économie n'offre, vis-à-vis des endotoxines vraies et des toxines vraies, que des moyens de défense très limités, tels que ceux qu'elle oppose par exemple aux alcaloïdes.

A un point de vue pratique et relatif, il faut s'empresse de reconnaître que les lysines (au cas où elles prédominent) rendent journellement des services dans la destruction rapide des antigènes dont la masse et la teneur en poison demeurent limitées (1).

Cette action en deux temps des anticorps, à précession condensante et à succession lysante, ayant pour effet de mettre à l'abri d'accidents graves l'organisme intéressé, évoque deux comparaisons avec des processus digestifs analogues, et d'observation plus grossière.

Le premier intéresse la digestion du lait, qui se décompose lui aussi en deux temps successifs : l'un préalable de coagulation, l'autre consécutif de décoagulation. Ce fait

1. M. Nicolle, Conception générale des anticorps et de leurs effets, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1908, et *Comptes rendus de la Sté de Biologie*, 13 juillet 1908.

bien simple et courant montre qu'il ne s'agit en somme, que d'un processus banal dans l'utilisation par l'organisme des matières qu'on y introduit, ou dans sa défense contre tout corps qui pourrait être nuisible, soit par sa masse soit par la rapidité de son absorption.

C'est ce que montre cet autre fait, sous forme d'une expérience classique : si on administre à deux chiens de poids égal, au premier 1 cgr. d'atropine dans 1 gr. de lactose *en poudre*, au second la même dose d'atropine et de lactose, mais comprimée à la presse hydraulique : le premier chien succombe presque immédiatement, tandis que le second survit. Le poison ingéré était de même composition chimique, la dose égale, mais la présentation différente ; décondensée dans le premier cas ; condensée dans le second.

Cette comparaison bien simple, fait concevoir par analogie, qu'un antigène donnant naissance à des anticorps lysants et coagulants, la résistance de l'organisme à l'antigène soit fonction de l'équilibre entre les anticorps coagulants et les décoagulants. L'immunité correspondra à la décoagulation lente des albuminoïdes primitivement condensées par les anticorps coagulants, et à la mise en liberté lente et progressive des toxines et endotoxines.

On voit donc que l'état réfractaire constitué par l'immunité relève de mécanismes différents correspondant à des pathogénies dont chacune ne suffit sans doute pas à expliquer les divers types d'immunité que l'on peut rencontrer.

L'immunité peut ainsi tenir à des propriétés humorales spéciales de l'individu (pouvoir bactéricide du sérum ; pouvoir antitoxique du sérum) et c'est plutôt alors le fait de *l'immunité acquise* (secondaire à une infection : acquise. A l'action d'un vaccin, à l'action d'un sérum : transmise).

L'immunité naturelle paraissant plutôt être sous la dépendance de *propriétés cellulaires* (Metchnikoff).

Rappelons, par ailleurs, la notion d'immunité locale mise en valeur par Besredka ; cet auteur a montré que dans

certaines infections, certains tissus étaient seuls infectables; et qu'eux seuls étaient en mesure de réaliser la vaccination indépendamment de l'intervention des anticorps humoraux.

Voilà donc définie l'immunité proprement dite, représentant la possibilité pour l'organisme de déclancher un processus spécifique aboutissant à la constitution d'un état réfractaire, également spécifique.

Nous avons déjà dit de cette forme d'immunité qu'elle s'établissait sans que l'organisme manifestât de signes d'intolérance vis-à-vis de la substance qui en était la raison même. Elle fait partie des formes de défense de l'organisme.

Place de l'hypersensibilité par rapport à l'immunité.

C'est à ce titre que nous plaçons à côté d'elle l'intolérance, l'hypersensibilité à l'infection, que l'on peut définir ainsi : *processus de destruction revêtant une allure bruyante, parfois même explosive, d'un germe, d'une substance (réactogène de Tzanck) introduit dans l'organisme. Ce processus pouvant donner des accidents locaux ou généraux, dont certains peuvent entraîner la mort au cours de la destruction.*

Certains auteurs semblent avoir considéré l'hypersensibilité comme une immunité dont la brutalité d'action s'accompagnant de phénomènes généraux, traduirait l'excellence, l'intensité..... une sorte de *surimmunité*.

M. Nicolle définit l'hypersensibilité acquise, « la propriété de l'organisme, préalablement traité par un antigène, en vertu de laquelle il détruit cet antigène à *plus de frais* que l'organisme normal, ou même succombe au cours de cette destruction quand ce dernier finirait par résister.

Alors que pour le même auteur « l'immunité représente une propriété de l'organisme préalablement traité par un antigène en vertu de laquelle il détruit cet antigène à *moins de frais* que l'organisme normal, ou même arrive à le

détruire quand ce dernier demeurait totalement impuissant ».

Les conceptions pathogéniques relatives à l'hypersensibilité sont comparables à celles de l'immunité.

Aussi pourrons-nous envisager successivement une *conception cellulaire* et une *conception humorale* :

Application à l'hypersensibilité des conceptions cellulaire et humorale de l'immunité.

L'*hypersensibilité cellulaire* se manifeste couramment et constitue la raison même de certaines explorations pratiquées en clinique, telles que les cuti-réactions. Elle est d'ailleurs prouvée par une expérience maintenant classique : une parcelle de tissu d'un sujet intolérant à une substance donnée étant greffée sur un organisme neuf, ou même sur un organisme intolérant à une substance différente, on retrouvera sur cette greffe l'intolérance première. Bruno Bloch a prouvé ainsi, à la fois et l'existence de l'hypersensibilité cellulaire et sa spécificité ; ce dernier caractère étant également un caractère des phénomènes d'immunité.

Qu'il nous suffise de rappeler à propos de ce caractère « spécifique » que son explication physico-chimique d'abord, a pu être envisagé comme se rapportant à un fait de « mémoire biologique » (Métalnikoff, Zoeller et Bordet, Tzanck).

Les *phénomènes d'hypersensibilité* peuvent aussi être *humoraux* comme le mettent en évidence les expériences de Prausnitz et Kustner :

Ces auteurs ont montré en effet, qu'il était possible de transmettre à un individu sain, la sensibilité d'un malade à tel ou tel antigène.

Il suffit pour cela d'injecter dans le derme du sujet sain 1/10^e de centimètre cube du sérum du malade. Puis vingt-quatre heures plus tard, d'injecter au même niveau 1/10^e de

centimètre cube de l'antigène considéré. On voit apparaître localement une réaction, que ne déterminait pas auparavant cet antigène, chez le sujet sain.

C'est à propos de ces propriétés du sérum traduisant le caractère humoral de certaines formes d'hypersensibilité, que l'on peut reprendre, comme dans l'étude de l'immunité, la conception de M. Nicolle.

Le traitement d'un organisme par un antigène déclanche comme nous le savons déjà la formation d'anticorps lysants et coagulants. La formation ainsi provoquée de lysines et de coagulines régira le mode de réaction de l'organisme. La prédominance excessive des lysines sur les coagulines, ou leur exclusivité donneront naissance à l'état d'hypersensibilité. Et ceci est vrai quel que soit l'antigène : toxine soluble, matière albuminoïde et cellules (non microbiennes ; microbes morts ou vivants).

De plus l'apparition des accidents d'hypersensibilité tient non seulement aux proportions respectives de coagulines et de lysines, mais encore à la quantité d'antigène administré lors des réinjections et à la voie d'introduction choisie.

Mais comme nous l'avons déjà écrit à propos de l'immunité, M. Nicolle insiste sur le fait que « tout dépend exclusivement de la vitesse de décoagulation de l'antigène, et partant de la vitesse de libération du poison vrai ».

Le même auteur insiste en outre sur le fait que les fortes doses d'antigènes, donnent surtout naissance aux agglutinines et les faibles doses, aux lysines.

D'autre part, le pouvoir lysogène (donc l'hypersensibilité) est diminué par l'action de la chaleur, avant le pouvoir coagulogène, et l'injection intra-péritonéale de l'antigène est moins lysogène que toute autre voie.

L'hypersensibilité nous apparaît donc comme faisant partie du groupe des réactions de défense de l'organisme ; si on la compare à l'immunité proprement dite, on peut dire d'elle

qu'elle constitue une sorte *d'immunité troublée avec réactions générales dangereuses pour l'organisme*, et en rapport selon Nicolle avec le déséquilibre du rapport coagulines et lysines, avec prédominance de ces dernières.

Conclusion.

Immunité et hypersensibilité apparaissent donc comme deux phénomènes diamétralement opposés dans leurs résultats, mais capables de se succéder, voire de se remplacer chez un même sujet, suivant l'époque et le mode choisis pour la réadministration de l'antigène.

Peut-on dire de l'hypersensibilité qu'elle soit une manière de « surimmunité », telle que l'antigène à peine mis en contact avec l'organisme subisse de la part de ce dernier, une attaque telle qu'il soit détruit avant même qu'il ait eu le temps de nuire ?

Ou doit-on penser au contraire que l'hypersensibilité corresponde à la plus grande vulnérabilité de l'organisme par un antigène, sans qu'il soit cependant réceptif, et par conséquent à une réaction d'immunité qui se ferait à plus de frais ?

En tout cas si l'on compare les phénomènes de résistance et de sensibilité normales à ceux d'immunité et d'hypersensibilité, avec M. Nicolle on peut considérer qu'ils en sont la réduction ; les premiers se trouveraient donc sous la dépendance étroite, bien que non exclusive, des coagulines et lysines normales.

CHAPITRE III

Hypersensibilité à l'infection et anaphylaxie.

Analogies de l'hypersensibilité à l'infection et de l'anaphylaxie. — Exemple d'allergie microbienne : le phénomène de Koch. — Notion de porteurs de germes et parallèle entre les infections aiguës et chroniques. — La note vasculaire dans les lésions anatomiques d'origine allergique. — Notion d'hétéro-allergie. — Conclusion.

Analogie de l'hypersensibilité à l'infection et de l'anaphylaxie.

Un dernier caractère nous reste à préciser de cet état d'hypersensibilité à l'infection : *sa spécificité*.

Du moins est-ce l'un des caractères de ce phénomène ayant le plus incliné les auteurs à le rapprocher non seulement de l'immunité, mais aussi de l'anaphylaxie.

Comme nous l'avons déjà énoncé plus haut, des théories diverses, tant physico-chimiques que biologiques, ont voulu tenter d'expliquer cette spécificité.

D'ailleurs outre la spécificité, on peut reconnaître à l'hypersensibilité à l'infection d'autres points communs avec l'anaphylaxie : qu'il nous suffise de rappeler les protocoles nécropsiques relevés dans certaines observations de notre maître Louis Bazy ; en effet chez certains opérés décédés dans les conditions que nous avons précisées au début de ce travail, les seules lésions que l'on ait trouvées sont d'ordre *congestif*, *hyperémique* et *œdémateux* ; véritables lésions fluxionnaires, sans doute résolutives dans nombre

de cas favorables. En l'absence de toute lésion anatomique anormale au lieu même du foyer opératoire, où logiquement doit être placé le point de départ de la réaction générale, on constate à distance comme dans les cas d'anaphylaxie expérimentale, des lésions portant sur les vaisseaux et plus spécialement sur les capillaires. Ainsi l'engorgement des poumons par une sérosité sanguinolante, d'une rare abondance, évoque bien l'idée de réaction du type anaphylactique.

Sans doute cette constatation n'est-elle que le fait anatomique, patent néanmoins, unissant les phénomènes d'hypersensibilité à l'infection aux phénomènes d'anaphylaxie.

Mais bien d'autres arguments viennent confirmer cette similitude.

En effet, les mêmes caractères contribuent à distinguer l'hypersensibilité et l'anaphylaxie, de l'intoxication avec laquelle il y eut longtemps confusion.

Nous ne reprendrons pas l'exposé de tous ces caractères communs, nous contentant de donner les principaux en les classant comme le fait Tzanck dans son ouvrage *Immunité, Intolérance, Biophylaxie*.

I. DU POINT DE VUE ÉTIOLOGIQUE. — L'agent nocif est appelé réactogène (nous en avons donné plus haut la définition). Il se distingue du « poison » cause de l'intoxication par trois traits principaux : inconstance des effets d'un sujet à l'autre ; indépendance de la dose et des accidents, c'est-à-dire qu'on peut observer des accidents pour de petites doses, alors que de grosses doses sont bien supportées ; enfin la répétition des doses minimales amène la désensibilisation, alors qu'en cas de poison, des doses répétées amènent l'accoutumance.

Enfin, alors que l'intoxication porte l'empreinte de la cause, hypersensibilité et anaphylaxie portent l'empreinte du sujet ; variant donc d'un individu à l'autre, alors que

selon le toxique employé, on peut s'attendre à tel accident précis, quel que soit le terrain sur lequel on étudie ses effets.

II. — DU POINT DE VUE ANATOMO-PATHOLOGIQUE. — Alors que la lésion de l'intoxication dépendant à la fois de la nature du toxique, de sa concentration et de la durée de son application, est une lésion destructrice ; celle de l'intolérance (hypersensibilité et anaphylaxie) est fluxionnaire et spontanément résolutive. De plus, les réactions sont identiques pour des causes différentes :

générales, ces réactions sont d'ordre neuro-végétatif et vasculaire,

locales, elles sont inflammatoires.

III. — DU POINT DE VUE PATHOGÉNIQUE. — On peut dire que les manifestations de l'hypersensibilité comme celles de l'anaphylaxie relèvent de processus actif. Alors que celles de l'intoxication relèvent de l'altération passive subie par l'organisme.

IV. — DU POINT DE VUE CLINIQUE. — Dans l'intoxication, l'empreinte de la cause domine et le rôle du terrain est accessoire.

En matière d'hypersensibilité et d'anaphylaxie, le rôle du terrain apparaît prédominant ; chaque sujet pour une même cause, peut donner des réactions cliniques qui lui sont propres. « Selon les individus, selon leurs réactions antérieures, leurs prédispositions, c'est tel ou tel organe, tel ou tel tissu, tel ou tel automatisme régulateur qui réagit ».

Et les manifestations peuvent être générales, liées à des mécanismes humoraux, et donnant lieu à des accidents très bruyants, du type « grande anaphylaxie » : ou locales, tissulaires, n'apparaissant qu'après une incubation plus ou moins longue ; ces manifestations pouvant paraître alors des entités morbides.

V. — DU POINT DE VUE ÉVOLUTIF. — Alors que les troubles dus à l'intoxication, progressent ou régressent graduellement, proportionnellement aux lésions, et laissent à leur suite cicatrices et séquelles ; les troubles dus aux réactions d'hypersensibilité comme ceux relevant de phénomènes anaphylactiques, évoluent après une phase d'incubation plus ou moins longue, par crises, et disparaissent sans laisser de trace. Si toutefois l'organisme a pu supporter la crise.

Les manifestations générales retentissent sur tous les organes de la vie végétative, et par suite sur l'état général, mais de façon momentanée.

Si la manifestation d'intolérance se trouve localisée à un organe, elle se traduit par des symptômes propres aux atteintes habituelles de cet organe. Et ainsi, l'affection cutanée, hépatique, rénale, pulmonaire peut paraître primitive. Le fait que, quelle que soit la cause, la réaction soit identique à elle-même est spécifique des manifestations locales d'intolérance.

La comparaison de ces manifestations générales et tissulaires ne saurait être mieux faite que dans le texte même de M. Tzanck (*loc. cit.*) ; nous le reproduisons :

« Cette opposition entre les deux ordres de faits généraux et organiques est schématique. Les phénomènes généraux se traduisent également par la souffrance des organes : la céphalée, le vomissement, l'arrêt du fonctionnement digestif, etc. inversement, les troubles organiques des manifestations tissulaires ne vont pas sans retentir sur les humeurs, sur le système organo végétatif, et même, par leur intermédiaire, sur d'autres organes qui, secondairement, entrent en scène. La division n'en reste pas moins valable. Il serait même utile de discerner, pour un même organe, les signes de souffrance primitive et les réactions locales liées à des troubles humoraux ».

La discrimination entre les deux types de réaction d'in-

tolérance n'est pas impossible selon nous, et peut se faire selon les conditions d'apparition du phénomène.

La *sursensibilité humorale* se manifeste *d'emblée* ; il en est ainsi pour le choc anaphylactique qui en est le prototype.

La *sursensibilité locale*, par contre, ne se manifeste qu'après une phase de préparation, véritable *phase d'incubation*. Elle peut être réduite à quelques heures dans certains cas ; le plus souvent, il existe un temps plus long avant l'apparition des premiers symptômes, et c'est précisément ce décalage entre l'introduction de l'agent nocif et l'apparition de la « maladie essentielle » qui rend parfois difficile de rapporter cet accident à sa cause. Nous insistons à dessein sur ce *décalage* qui appartient en propre aux *intolérances organiques* ; il est susceptible de fournir une discrimination entre les manifestations locales des intolérances générales et les intolérances organiques proprement dites.

Notons aussi que l'évolution générale des accidents locaux est aussi un peu particulière. Ils ne sont pas absolument critiques comme les phénomènes humoraux ; cependant, leur évolution se fait par poussées, en quelque sorte par à-coups. »

VI. — DU POINT DE VUE HUMORAL. — On retrouve au cours des réactions d'hypersensibilité et d'anaphylaxie, la même crise hémoclasique, les mêmes tests expérimentaux.

VII. — ENFIN DU POINT DE VUE THÉRAPEUTIQUE. — Seule la modification du terrain permet d'éviter les réactions d'intolérance, soit d'hypersensibilité soit d'anaphylaxie. Il ne s'agit pas d'administrer un antidote mais bien de pratiquer la désensibilisation.

Sans doute ces éléments de comparaison, entre l'hypersensibilité à l'infection et l'anaphylaxie, peuvent-ils paraître

tout théoriques, et pour le chirurgien d'un intérêt purement spéculatif.

Exemple d'allergie microbienne.

Pourtant, afin d'entraîner la conviction, laissons de côté le point de vue théorique, et prenons un premier exemple nous montrant *l'hypersensibilité aux corps microbiens*.

Il s'agit du classique phénomène de Koch, phénomène type d'intolérance ; c'est en date, la première manifestation reconnue de l'allergie.

C'est en 1891, que Koch le décrit, dans les termes suivants : « si on inocule à un cobaye une culture pure de bacilles, la plaie se ferme ordinairement et semble guérir dès les premiers jours. Ce n'est que vers le dixième ou le quinzième jour, qu'apparaît au point d'inoculation un nodule dur qui s'ouvre bientôt et produit un ulcère persistant jusqu'à la mort de l'animal.

Or, les cobayes déjà infectés depuis quatre à six semaines et qu'on réinocule de nouveau se comportent très différemment ; chez eux il ne se forme pas de nodule au point de réinoculation ; mais dès le lendemain ou le surlendemain ce point devient dur et prend une coloration rouge violacée, puis noirâtre, sur une étendue large de cinq millimètres à un centimètre. Les jours suivants la peau se nécrose. Elle ne tarde pas à s'éliminer et laisse à sa place un ulcère superficiel qui guérit rapidement, d'une façon définitive, sans que les ganglions voisins soient tuméfiés.

Ainsi les bacilles tuberculeux inoculés agissent tout autrement sous la peau d'un animal déjà tuberculeux que sous celle d'un animal sain. Cet effet curieux n'est pas spécial aux bacilles vivants ; il se constate également avec les bacilles tués, soit par chauffage à l'ébullition, soit par des agents chimiques. »

En résumé, remarque M. Louis Bazy, au point d'inoculation l'animal *sain* présente *tardivement* un ulcère *persistant*

jusqu'à la mort, accompagné de *réaction ganglionnaire* ; l'animal déjà *tuberculeux*, au contraire, voit apparaître presque *immédiatement*, au point de *réinoculation*, un ulcère qui guérit *rapidement*, et ne retentit par sur les *ganglions tributaires*.

De ces faits concluons avec Calmette : « à chaque réinfection bacillaire, ou plus exactement à chaque *surinfection* (le mot réinfection pouvant faire présumer la guérison complète de l'infection primitive), l'organisme déjà tuberculeux, réagit par un effort d'expulsion plus intense et plus rapide : il devient *de plus en plus intolérant à l'égard des bacilles*. »

Cette intolérance se traduit par l'aptitude à éliminer les bacilles comme des corps étrangers que les phagocytes et les sucs digestifs cellulaires ne parviennent pas à faire disparaître. Cette élimination s'effectue, soit par les voies normales d'excrétion des résidus solides des humeurs (voies biliaires, intestin, excréctions muqueuses), soit par suppuration et nécrose des tissus, aboutissant à la formation de cavernes ou d'abcès froids qui s'ouvrent finalement à l'extérieur.

Insistons encore sur la nature *intolérante* de ce phénomène et signalons qu'il peut être obtenu en pathologie humaine chez un tuberculeux latent, par l'emploi de la vaccinothérapie anti tuberculeuse, risquant soit de réveiller des foyers éteints soit d'en créer de nouveau par mobilisation leucocytaire.

Prendre l'exemple du bacille de Koch, afin de montrer la réalité des réactions d'hypersensibilité à l'infection en chirurgie peut à première vue paraître un choix défectueux.

Notion de porteurs de germes et parallèle entre les infections aiguës et chroniques.

Pourtant deux notions d'ailleurs fort communes aux chirurgiens demeurent insuffisamment présentes à leur esprit :

La première est celle que semblent méconnaître tant de praticiens maniant ce que l'on appelle improprement la « vaccinothérapie », d'une part, et aussi une arme à effet moins mystérieux en apparence, le bistouri : c'est la notion des *porteurs de germe*.

Si nous nous contentons d'examiner le cas de malades ayant eu dans leurs antécédents une infection patente, on s'étonnera moins de retrouver en eux longtemps après des germes vivant en parasites, sans plus. Et à propos de ces mêmes malades il est bien naturel, comme l'a dit M. Louis Bazy, puisque les vaccins s'attaquent aux infections, de se demander ce que deviennent les germes de ces infections ; les malades qui sont guéris cliniquement le sont-ils bactériologiquement ? La Nature, aidée par le vaccin, a-t-elle détruit le germe ? Force est bien de répondre à ces questions par la négative ; la plupart des infectés cliniquement guéris restent des porteurs de germes.

Une deuxième notion viendra achever d'expliquer pourquoi, parlant d'infection en chirurgie, nous avons pris comme exemple de démonstration un germe habituellement générateur de maladie chronique : la cloison que l'on dresse généralement entre les infections dites aiguës et les infections dites chroniques comme la tuberculose, paraît factice.

Des exemples à l'appui de cette idée ne manquent plus en pathologie médicale... et pourtant de tels faits que l'on connaît, dont on a appris et vérifié l'existence, sur lesquels on a médité, n'apparaissent parfois des certitudes lumineuses que sous la plume d'un auteur autorisé. Cette page que nous avons retrouvée à la lecture d'une leçon faite par M. Louis Bazy au Val-de-Grâce, le 24 janvier 1925, nous précise bien sa façon de voir :

« Jugeant les choses du seul point de vue chirurgical, je me suis souvent demandé vraiment quelle différence il y avait, au point de vue de l'évolution de leurs lésions et des

problèmes thérapeutiques qu'ils posent, entre le tuberculeux et ces malheureux blessés de guerre, qui tant d'années après, portent encore des foyers sujets à d'incessants réveils qui font parfois des foyers nouveaux métastatiques, et dont beaucoup comme j'en ai vu, hélas, finissent par mourir comme des tuberculeux, avec une fièvre à grandes oscillations, avec des lésions broncho-pulmonaires ou endocardiques. Et pourtant c'est le streptocoque qui est à l'origine de toutes les misères. Et que dire également des ostéomyélites chroniques prolongées ou de ces infectés urinaires sujets à de perpétuelles rechutes. Chaque germe a ses aptitudes pathogènes spéciales qui lui donnent sa physionomie propre. Mais les réactions organiques sont unes. »

.
Les phénomènes d'hypersensibilité à l'infection, nous commençons à le voir par des exemples plus tangibles, peuvent donc être considérés comme proches des phénomènes d'anaphylaxie.

Sans doute n'observe-t-on pas toujours, comme réaction d'hypersensibilité, pas plus expérimentalement qu'en clinique le grand choc anaphylactique, mais simplement des troubles locaux; et on peut comparer les lésions anatomiques dues au phénomène d'Arthus, avec celles obtenues dans le phénomène de Koch.

La note vasculaire dans les lésions anatomiques d'origine allergique.

Voici la description que donne R. Laporte, des lésions anatomiques du phénomène d'Arthus : elles consistent en une *nécrèse totale des capillaires dont certains sont thrombosés*, leur paroi formant une sorte de fin réseau fibrinoïde où toute trace de noyaux endothéliaux a disparu. Dans les couches profondes de la peau, même thrombose des artères, les tuniques des vaisseaux étant remplacées par une subs-

tance finement réticulaire, infiltrée de leucocytes. Lorsque la réaction anaphylactique a été moins brutale, les vaisseaux présentent encore un œdème de leurs parois et une tuméfaction des cellules endothéliales qui sont volumineuses, et affectent une forme très irrégulière (R. Laporte, Histiocytologie des réactions locales d'hypersensibilité chez le cobaye, *Ann. Inst. Pasteur*, LIII, p. 598).

Et voici maintenant la description donnée par J. Rolland dans sa thèse (Paris, 1914), des lésions observées dans le phénomène de Koch : dès la vingt-quatrième heure, les examens histologiques montrent dans le derme la présence de polynucléaires pycnotiques, de globules rouges extravasés et des *altérations des capillaires caractérisées par un boursofflement de leur endothélium* ; les jours suivants, l'hypoderme est occupé par un énorme amas de polynucléaires qui le disloque en s'infiltrant plus ou moins dans les couches voisines du derme et de la musculature abdominale ; en dehors de ces nappes de polynucléaires le tissu conjonctif et l'hypoderme est en réaction manifeste, les noyaux sont très nombreux ; les cellules tuméfiées, en train, pour la plupart, de se mobiliser. Beaucoup se sont transformées en grands macrophages ; par endroits, on voit de grands plasmodies, multinucléés. *Les capillaires ont un endothélium tuméfié*, certains sont oblitérés par les cellules desquamées.

Ces lésions capillaires se retrouvent constamment quelle que soit la voie de réinjection, pleurale (Paterson), pulmonaire (Bezançon et de Serbonnes) ; péritonéale (Bail, Rist, Léon Kindberg et Rolland) ; endo-veineuse (Rist et Léon Kindberg).

Et chaque fois que l'on devra retrouver la nature allergique de telles réactions, l'atteinte capillaire sera constante et prédominante. Comme nous l'avons déjà rappelé dans le chapitre I de ce travail, chez tous les animaux morts d'« anaphylaxie aiguë on constate des désordres liés au

retentissement sur les capillaires : congestion hémorragique généralisée de l'estomac, de l'intestin et des poumons, que cet animal fût chien ou cobaye.

Enfin chez l'homme même, R. A. Gutmann (Les intolérances digestives, *P. M.* 5-11-32), faisant état des accidents hémorragiques de l'anaphylaxie a pu invoquer, comme explication à certaines hémorragies digestives de nature mystérieuse, un processus anaphylactique.

Notion d'hétéro-allergie.

Nous ne pouvons terminer ce chapitre, sans montrer, après avoir placé l'hypersensibilité à l'infection dans le cadre de l'allergie et de l'idiosyncrasie, *un phénomène non spécifique de sensibilité*. Ce qui va élargir considérablement la portée de ce travail et sa signification. Il s'agit du phénomène de Sanarelli-Schwartzmann.

Schwartzmann a montré que l'injection dans le derme du lapin de certains filtrats microbiens, était suivie d'une réaction hémorragique, aboutissant à la nécrose si l'on pratique le lendemain une inoculation intraveineuse du même filtrat.

D'autre part, Sanarelli avait montré, antérieurement que si l'on prépare un lapin par une injection d'une culture de vibrions cholériques, on peut déterminer sa mort avec phénomène d'algidité et lésions hémorragiques de l'intestin, si on lui fait une injection intraveineuse du filtrat inoffensif d'un microbe banal.

A. Gratia et R. Linz (*Ann. Inst. Pasteur*, t. XLIX, 1932, p. 131 : les phénomènes de Sanarelli et de Schwartzmann ou l'allergie hémorragique) reprenant l'étude de ces phénomènes les considèrent comme identiques, et les unissent sous le vocable de phénomène de Sanarelli-Schwartzmann ; d'ailleurs, utilisant la technique de Schwartzmann avec du filtrat de vibrions cholériques, Gratia a obtenu « soit une

réaction de Schwartzmann typique à la peau, soit une réaction de Sanarelli hémorragique à l'intestin, avec éventuellement de la congestion utérine et avortement, ou encore des caillots et du sang dans la cavité du péritoine ».

Les phénomènes hémorragiques pourront d'ailleurs être observés en outre aux reins et aux poumons, si l'injection préparante est faite *in situ*, ou intraveineuse.

Les conditions expérimentales de production de ce phénomène nous apprennent que tous les filtrats microbiens ne préparent pas l'animal, qui sera de préférence le lapin (coli, typho-paratyphique, dysentérique, méningocoque, pneumocoque, certaines souches de streptocoque, le bacille de la coqueluche, et le vibrion cholérique). Le staphylocoque est inactif.

Quant à l'injection préparante elle se fait de façon variable, préparant alors l'organe injecté ; préparant tous les organes si elle est intraveineuse.

L'injection déchainante enfin doit être *intraveineuse* ou *intra-péritonéale* ; ce sera soit la *substance préparante* soit un *tout autre filtrat de germe banal*.

Afin de dégager ce caractère non toujours spécifique de ces phénomènes d'allergie hémorragique, précisons que certains streptocoques fournissant des filtrats de pouvoir non préparant, se distinguent par leur forte action déchainante.

L'intervalle entre les deux injections est de vingt heures environ.

Or sans reprendre les détails des discussions engagées à propos de la signification de ce phénomène (détails exposés dans la thèse de notre collègue et ami E. Friedmann, Paris, 1936), nous citerons l'opinion de Gratia ; cet auteur considère le phénomène de Sanarelli-Schwartzmann comme une réaction d'hétéro-allergie hémorragique. Il est frappé de sa ressemblance avec le phénomène d'anaphylaxie, et de l'existence des troubles vaso-moteurs si importants dans les deux cas.

De plus, Gratia a pu montrer expérimentalement que lorsque la réaction hémorragique du phénomène de Sanarelli et Schwartzmann est très forte, on observe des répercussions générales sur la circulation, identiques aux accidents du choc anaphylactique (stase capillaire, chute de la tension artérielle, thrombopénie, incoagulabilité du sang rectifiable par le passage d'un courant de CO₂ ;).

Et Gratia et Linz affirment leur conviction d'analogie du phénomène de Sanarelli-Schwartzmann avec les manifestations d'allergie par les deux assertions suivantes :

« Le phénomène de Sanarelli-Schwartzmann, bien que ne se conformant pas aux conditions de l'anaphylaxie classique, présente avec celles-ci d'incontestables relations. Il s'agit vraisemblablement d'une réponse de l'organisme, d'une réaction d'*hétéro-allergie dont l'hémorragie est le caractère commun*, expression de quelque mécanisme d'immunité *non spécifique*, encore inconnu ».

Puis ayant pu obtenir des formes hémorragiques du phénomène d'Arthus : « le Schwartzmann est un Arthus particulièrement violent, brutal et rapide ; l'Arthus est un Schwartzmann au ralenti exigeant des semaines de préparation. Tout se passe comme si certains produits microbiens possédaient une aptitude beaucoup plus grande que les antigènes banaux, tel le sérum de cheval, à provoquer dans certaines conditions les accidents de l'anaphylaxie locale. » (A. Gratia et R. Linz. *Ann. Inst. Pasteur*, L. 1933, p. 89).

Conclusion.

Nous croyons avoir suffisamment montré ainsi les liens qui unissent l'anaphylaxie aux réactions d'hypersensibilité à l'infection ; et nous ne nous étions pas trop avancé en disant qu'à la lumière des différents travaux que nous avons cités, nous pouvions élargir la portée de ce travail.

Car tout terrain porteur de germes va pouvoir dans cer-

taines conditions de « préparation » être le siège de manifestations plus ou moins graves de l'hypersensibilité à l'infection, *sans que pour cela le caractère spécifique ait besoin d'être respecté.*

Contrairement à ce que l'on aurait pu attendre, dès l'instant où nous entamions l'étude comparée de ces manifestations et de celles de l'anaphylaxie.

CHAPITRE IV

Manifestations cliniques de l'hypersensibilité à l'infection.

Aspect des manifestations générales : hyperthermiques, respiratoires, cardio-vasculaires, hémorragiques, nerveuses. Observations. — Aspect des manifestations locales ou organiques : péritonéales, pulmonaires, diverses. Observations. — Caractères respectifs des manifestations générales et des manifestations organiques. — Conclusions.

Le premier chapitre de ce travail nous a déjà donné l'occasion d'exposer trois observations, dont l'interprétation relevait à notre avis de l'hypersensibilité à l'infection.

Avant même d'avoir défini l'hypersensibilité comme une propriété vitale voisine de l'immunité (ch. II) et d'avoir précisé qu'on pouvait la considérer comme une manifestation de l'allergie nous avons cru pouvoir donner aux faits exposés une signification pathogénique. Procédé d'autant plus discutable que nous nous basions sur des preuves biologiques dont la valeur peut ne pas paraître rigoureuse à tous les esprits.

Nous rappelons : Que dans l'observation I nous avons insisté sur le rôle apparent du facteur infection ; et de cela, seule la clinique faisait foi ; par contre, la constatation nécropsique des troubles vasculaires importants découverts à la coupe des poumons permettait la comparaison avec les lésions de l'anaphylaxie.

Que dans l'observation II le rôle de l'infection semblait au second plan, alors que les accidents hémorragiques observés ressemblaient étrangement à ceux des phénomènes de Sanarelli et Schwartzmann que nous devons décrire plus loin, en insistant sur le caractère hétéro-allergique de ce phénomène.

Que dans l'observation III il nous a semblé possible de voir un moyen terme entre des faits apparemment aussi différents que ceux des observations I et II. Nous avons insisté en effet, dans cette observation sur l'origine infectieuse et sur la nature allergique des accidents observés.

Nous voulions évidemment fixer les idées sur l'intention de ce travail, mais aussi montrer comment avait pu prendre corps l'interprétation finale à laquelle nous tendions.

En France, M. Louis Bazy a déjà attiré l'attention sur ces faits. Toutefois les statistiques partielles que l'on peut consulter ne semblent pas en avoir tenu compte dans les colonnes des causes de mortalité post-opératoires ; et au moins certaines morts par choc ont dû englober des cas analogues à ceux que nous étudions.

Quant aux chirurgiens étrangers qui avouent « des morts inexplicables », il n'en est pas à notre connaissance qui aient été tentés par l'explication biologique pourtant séduisante que nous proposons.

Les embolies et les insuffisances viscérales aiguës doivent se partager les morts post-opératoires ; du moins en est-il ainsi dans les publications de Beckmann (Mayo clinic) et de W. Mayo ; également dans celles de Petren, de Rendle Short et A. O. Fraser, et de Santoro. D'autre part, Gurewitsch (1926) à la suite de Moynihan rapporte une série de cas d'hémorragies viscérales inexplicables après appendicectomies ; (l'ulcère gastrique non décelé à l'autopsie a néanmoins été invoqué plusieurs fois) ! Nous nous attardons sur ce dernier point pour montrer l'intérêt pratique des

travaux de Sanarelli (1924) et de Schwartzmann (1928).

Sans prétendre recourir systématiquement à l'hypersensibilité à l'infection, bon nombre de ces cas inexplicables peuvent grâce à elle être éclaircis : Nous venons d'en donner un exemple.

L'étude des observations que nous avons pu réunir nous a conduit à une classification schématique des phénomènes relevant de l'hypersensibilité à l'infection.

Malheureusement au cours de l'année que nous avons consacrée à ce travail nous n'aurions pu avoir suffisamment d'observations directement étudiées par nous ; nous avons dû recourir à l'obligeance de maîtres et d'amis...

Lorsqu'on sait la relative rareté des réactions authentiques d'hypersensibilité à l'infection, on peut imaginer les difficultés que nous avons éprouvées à acquérir des matériaux en quantité suffisante. De plus les épreuves d'exploration que nous proposerons plus loin n'ont pu être faites que par nous et sur certains des malades dont nous avons la charge ; c'était limiter encore notre champ d'étude et diminuer nos chances de recueillir un certain nombre de cas probants ; et il nous est arrivé plus d'une fois d'éprouver l'amertume d'une belle observation manquée, devant nous contenter de faits que nous aurions voulu plus rigoureusement étudiés. Si l'on ajoute à cela la déception des « oppositions familiales » à certaines autopsies, un seul espoir nous reste... étendre notre inquisition sur plusieurs années.

Toutefois on peut envisager comme suit la répartition des phénomènes d'hypersensibilité à l'infection en chirurgie (sans préjuger du pronostic vital qui n'est pas toujours engagé. Parfois au contraire il n'est engagé qu'indirectement et secondairement, dépendant de la manifestation organique déclenchée par l'hypersensibilité).

Il serait commode de les classer selon leur date d'appar-

rition par rapport à l'acte opératoire, méthode clinique sans doute mais moins objective croyons-nous. Aussi étudierons-nous successivement :

- les *manifestations générales*,
- et les *manifestations locales ou organiques*.

LES MANIFESTATIONS GÉNÉRALES

Dans leur ensemble celles-ci empruntent leur symptomatologie au « shock post-opératoire »... Toutefois leur physionomie propre leur sera-t-elle donnée par la présence de tel ou tel symptôme, par les circonstances d'apparition de ces troubles... et en particulier par le caractère habituel très spécial d'être disproportionnées d'avec l'importance et surtout la gravité présumée de l'intervention qui leur a donné naissance.

D'ailleurs, les symptômes parfois alarmants, observés dans les suites opératoires, sont attribués pour la plupart au shock. Il s'agit évidemment d'une explication toute verbale et dont l'obscurité n'échappe pas même à celui qui l'invoque ; si celui-là même qui parle de « shock » en avait à l'esprit les différentes pathogénies, ce terme à tout expliquer perdrait de son imprécision, et l'emploi en serait plus restreint.

A côté du shock nerveux qui, ainsi isolé, apparaît encore comme une entité mystérieuse, le shock protéolytique a connu la faveur : le shock infectieux a rencontré la froideur des chirurgiens. Pourtant si l'on se reporte aux discussions dont fut le théâtre la Société de Chirurgie en 1917 et en 1918, la réalité de ce shock infectieux a été péremptoirement démontrée. Sans nous permettre de juger la discussion ouverte alors, et sans vouloir nier le choc protéolytique, il apparaît d'après les communications et les recherches expérimentales de MM. Louis Bazy et Henri

Vallée que les phénomènes toxiques du choc peuvent avoir une origine infectieuse.

L'asepsie habituelle des interventions du temps de paix a rejeté au second plan le rôle de l'infection. Mais nous avons appris aussi que l'infection patente n'était plus nécessaire pour déclencher des accidents graves, que la persistance d'infections latentes, la préparation du terrain pouvaient amener semblables accidents.

Quant au mystère dont se voile encore le shock d'origine nerveuse, il semble que les travaux biologiques de ces dernières années, ceux de Reilly et de ses élèves en particulier, l'aient singulièrement éclairci, le système neuro-végétatif apparaissant maintenant comme l'intermédiaire entre la cause toxique, quelle qu'en soit l'origine organique ou microbienne, et la manifestation clinique.

Comme le shock, ces manifestations générales donnent lieu à des modifications

thermiques,
respiratoires,
circulatoires.

Souvent s'ajoutent des manifestations des divers appareils (poumons, péritoine, *intestin*) qui peuvent conférer au tableau clinique l'allure d'une complication organique dont dépendraient les autres symptômes.

Encore une fois la description que nous allons donner de ces symptômes répond aux cas où la marche des troubles fait communément parler de shock ; en gardant ce terme, mais en lui reconnaissant une origine infectieuse allergique, du moins dans le cadre de ce travail, nous pourrions décrire *un véritable syndrome malin post-opératoire* dont les caractères variables nous feront individualiser

- des formes hyperthermiques simples,
- des formes respiratoires,

- des formes cardio-vasculaires,
- des formes hémorragiques.

Les troubles thermiques.

Ils figurent parmi les plus importants, et peuvent être les premiers à donner l'alarme.

L'ascension brusque de la température à 40° et plus, en constitue l'aspect le plus fréquent. La date de cette élévation brutale est variable. Tantôt le soir même de l'intervention, tantôt entre le troisième et cinquième jour ; dans ce dernier cas la température paraît normalement élevée aux environs de 38° jusqu'au troisième jour. A ce moment seulement se déclare le véritable clocher inquiétant. L'ascension se fait d'un trait à 40, 41°, ou d'abord à 39, 39°5, et le lendemain atteint un maximum élevé qui précède de peu la mort dans la plupart des cas.

La brusquerie de cet accès fébrile, son intensité témoignent sans doute d'une infection particulièrement grave pensera-t-on. Et pourtant des hémocultures pratiquées lors de cet accès ne sont que rarement positives. L'infection ne pourrait suffire à elle-même à expliquer l'ascension thermique, et empiétant légèrement sur le chapitre qui suivra il nous apparaît, à la suite de travaux récents, que cette perturbation est en relation avec l'atteinte des centres régulateurs thermiques, eux-mêmes en rapport étroit avec le système végétatif. Il nous restera à montrer plus loin le rôle important de ce système végétatif dans les réactions d'hypersensibilité à l'infection.

Les troubles respiratoires.

Trois ordres de faits nous paraissent dignes d'être rapportés distinctement.

1° Les accès de dyspnée « sine materia » observés au

cours de certains de ces états de shock post-opératoires, alors que aucun signe objectif ne permet d'en relever la cause dans un épisode pulmonaire quelconque.

2° Les crises d'œdème pulmonaire, œdème dont l'existence a pu être maintes fois vérifiée à l'autopsie de ces opérés, alors même que la manifestation clinique en était fort discrète.

La dyspnée s'accompagnant d'un certain degré de cyanose constitue la traduction la plus habituelle de cet état œdémateux du parenchyme pulmonaire. Une seule fois, comme nous le rapporterons plus loin, nous avons observé une expectoration mousseuse à peine teintée, chez une femme jeune.

Par contre, la constatation de râles crépitants diffus dans les deux champs pulmonaires est moins exceptionnelle. Dans un cas, la gravité immédiate de l'atteinte pulmonaire, l'absence d'expectoration, l'aspect asphyxique de la malade nous ont fait évoquer certaines de ces formes suraiguës d'œdème pulmonaire appelées *bronchoplégiques d'emblée*.

Mais en l'absence même de signes sthétacoustiques et d'expectoration, les faits nécropsiques, les données de l'expérimentation, nous font penser que certaines des dyspnées post-opératoires peuvent avoir comme substratum anatomique une infiltration séro-sanglante du parenchyme pulmonaire.

3° Les congestions pulmonaires post-opératoires, les broncho-pneumonies doivent être étudiées parmi les manifestations organiques, elles ne relèvent qu'indirectement du processus de l'hypermotilité à l'infection.

Ouvrant une parenthèse, nous avons été amené à parler à propos des troubles respiratoires, de la cyanose que l'on observait le plus souvent chez ces malades ; nous avons dit le rôle probable de l'œdème pulmonaire. Toutefois, l'importance des troubles circulatoires que l'on observe égale

ment, et dont l'origine neuro-végétative, nous le montrons, n'est pas douteuse, peut être en partie responsable, dans certains cas de la cyanose, ou même, c'est beaucoup plus rare, de la pâleur toute particulière de certains de ces opérés.

Les troubles circulatoires.

L'hypotension artérielle brusque et massive en est l'expression la plus fréquente ; nous l'avons retrouvée dans presque tous les cas où les circonstances nous ont permis de la rechercher.

On peut la voir à l'état apparemment pur (les événements ne permettant pas que l'on prolonge l'observation du syndrome malin) dans les morts subites post-opératoires, chez des sujets jusque-là indemnes d'atteinte cardiaque évidente.

Le pouls est accéléré, petit, rapidement irrégulier et incomptable.

L'importance des troubles vaso-moteurs est frappante et semble liée comme nous le verrons à l'atteinte splanchnique.

Existe-t-il des troubles myocardiques de même origine capables de préparer des complications cardiaques ultérieures ?

Certains l'ont prétendu du moins au cours des syndromes malins de certaines toxi-infections (thèse de Mlle Ladet, Paris 1937) où le rôle du système neuro-végétatif est démontré.

Les hémorragies.

Des hémorragies peuvent également s'observer. Evidemment ne sont en cause que les hémorragies apparaissant en dehors de toute intervention sur l'organe qui saigne.

Certaines hémorragies peuvent naître sur un organe antérieurement malade... elles ne sont pas sans valeur quant au rôle possible des phénomènes d'hypersensibilité; mais les hémorragies ayant une valeur quasi pathognomonique surviennent sur des organes antérieurement indemnes. Elles sont le plus souvent digestives : moelena, hématomèses. Elles peuvent cependant être nasales, rénales.

On ne saurait trop insister sur leur importance, car leur connaissance, leur reproduction expérimentale ont conduit à l'actuelle conception pathogénique de ces faits d'hypersensibilité. Quels que soient leur aspect et leur abondance (elles sont rarement menaçantes par elles-mêmes) elles témoignent d'une atteinte grave du malade.

Les troubles nerveux.

Ils forment le dernier groupe de perturbations faisant partie d'un syndrome malin post-opératoire.

Les chirurgiens qui ont observé sans les homologuer certains des faits que nous étudions, ont pu être frappés par l'existence de troubles nerveux; ceux-ci, perdus dans un cortège de symptômes si alarmants, ne retiennent l'attention que si l'on est prévenu déjà de l'interprétation à donner à tous ces troubles.

Ceux que nous avons eu l'occasion d'observer concernent surtout l'habitus extérieur de ces malades — la torpeur et l'adynamie peuvent se rencontrer — plus souvent c'est une certaine agitation, avec tendance à la fabulation, et euphorie.

Malheureusement ce dernier état n'est pas constant et parmi nos observations personnelles nous avons le souvenir précis de deux moribondes au psychisme intact, dont l'angoisse était extrême.

Des troubles moteurs peuvent aussi être rencontrés; ceux que nous avons observés une fois étaient d'ordre

convulsif chez une épileptique il est vrai. Toutefois l'explication pathogénique univoque de tous ces accidents que nous donnerons plus loin pourrait également s'appliquer à de tels faits.

* * *

Telles sont, exposées d'un point de vue exclusivement analytique et objectif, les manifestations générales de l'hypersensibilité à l'infection.

Quelques observations inédites vont nous permettre de fixer les traits des principaux aspects du *syndrome malin général post-opératoire* dont nous proposons la distinction.

Nous pourrions individualiser selon la prédominance de l'un des symptômes.

- des formes hyperthermiques simples,
- des formes respiratoires,
- des formes cardio-vasculaires,
- des formes hémorragiques,

des formes diffuses enfin, où plusieurs troubles seront associés, sans primauté de l'un d'eux.

Formes hyperthermiques simples.

OBSERVATION IV. — M. H... entre à la clinique chirurgicale de la Salpêtrière en juin 1938 ; cet homme jeune, vigoureux, normalement constitué, ne présente dans ses antécédents aucun épisode morbide important.

Il a eu quinze jours avant son entrée un malaise abdominal que l'on pourra rétrospectivement étiqueter crise appendiculaire. En fait cette crise a été si minime qu'elle ne semble pas différer des quelques troubles douloureux de la fosse iliaque droite que présente ce malade, et qui avec les données de l'examen actuel font porter le diagnostic d'appendicite chronique.

A tout hasard nous faisons faire une formule sanguine : le chiffre de 19.600 globules blancs dont 88 % de polynucléaires ne semble pas explicable par l'état appendiculaire présent.

Une intra-dermo-réaction au vaccin polyvalent I. O. D. est légèrement positive : papule rosée de la dimension d'une pièce de 1 franc au bout de vingt-quatre heures.

L'épreuve à l'atropine de Danielopolu et la recherche du réflexe oculo-cardiaque montrent un tonus vagal normal.

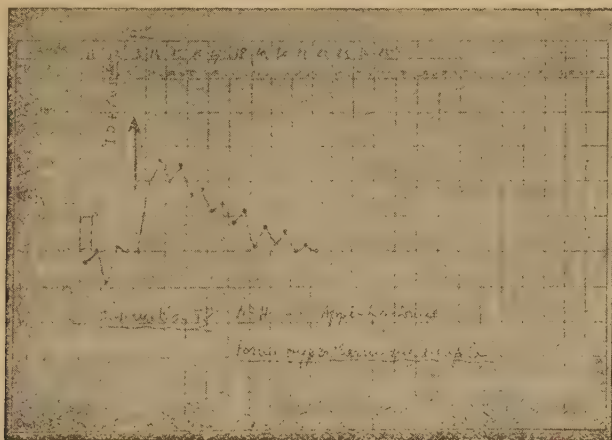
Examen radiologique de la cage thoracique : rien à signaler.

Le 13 juin, intervention. Sous anesthésie générale à l'éther et par incision de Mac Burney nous enlevons l'appendice de ce malade. L'appendice est gros, mais non congestif. On pratique l'enfouissement du moignon, et on referme en trois plans, sans drainage.

A l'ouverture de l'appendice, nous sommes étonné de constater qu'il contient une bonne cuillerée à potage de pus bien lié et malodorant.

Cette constatation nous explique la leucocytose avec polynucléose, mais nous fait redouter la possibilité d'accidents post-opératoires.

Nous en serons quitte pour l'émotion, mais cependant, le soir même, ascension thermique à 39°6.



— le pouls est normalement accéléré et bon,
— l'abdomen est souple,
— le faciès pâle, le malade légèrement oppressé ; la respiration est à 28 par minute.

Et déjà nous regrettons notre précipitation opératoire. Rien

en effet à l'examen clinique de ce malade n'indiquait formellement une intervention aussi précoce.

Heureusement dans les jours suivants, la température tombe en lysis pour atteindre 37° le 19 juin, le malade rend ses gaz, et guérit simplement.

Des formules sanguines faites le 18 et le 25 juin montrèrent successivement :

	5.540.000 globules rouges
	12.400 globules blancs avec 80 % polys.
et	4.940.000 globules rouges
	8.400 globules blancs.

Nous reviendrons plus longuement sur les examens pré-opératoires qu'il convient de pratiquer. Dans le cas présent et en l'état actuel de nos connaissances, nous pensons avoir eu tort de ne pas tenir compte, non seulement de l'hyperleucocytose, mais surtout de la réaction intra-dermique positive.

Nous pensons pouvoir attribuer logiquement cet incident thermique brusque et passager à l'état allergique où se trouvait ce malade, cet état s'expliquant par l'existence de l'abcès endo-appendiculaire latent (infection patente dans ce cas) et s'extériorisant par l'intra-dermo-réaction positive.

Formes respiratoires.

OBSERVATION V. — Mme G..., Armandine, 31 ans, entre à l'hôpital Bichat dans le service de notre maître le Professeur Mondor, le 15 juillet 1937, pour des métrorragies ; la malade est mise en observation.

En septembre, devant la persistance des pertes sanglantes et nauséabondes, malgré l'absence des renseignements positifs que l'on attendait du curettage explorateur, on décide d'intervenir.

Cette femme a d'ailleurs eu 9 grossesses déjà, et l'hystérectomie peut être envisagée sans hésitation.

Le dosage d'urée donne 0,42 ‰.

Le 14 septembre la formule sanguine est la suivante :

Globules rouges.....	3.100.000
Globules blancs.....	9.000 dont %

Poly. neutro.....	90
éosino.....	1,5
baso.....	0,5
Monos. grands.....	1,5
moyens.....	4
lymphos.....	2,5

Une intra-dermo-réaction faite avec une goutte de Propidon est positive, pièce de 0 fr. 50, avec réaction lymphangitique à la périphérie.

Malgré cette réaction que nous pratiquons avec une certaine curiosité, mais en laquelle nous n'avions qu'une confiance bien limitée, l'hystérectomie subtotale est pratiquée le 17 septembre 1937.

Sous anesthésie générale à l'éther, nous faisons l'hystérectomie subtotale par le procédé de Terrier. L'intervention est simple, la péritonisation particulièrement soignée, selon les conseils et l'exemple de M. Mondor.

On ne trouve aucune lésion annexielle, mais le col épais renferme des glaires contre lesquelles on s'est soigneusement protégé.

On ferme en 2 plans, sans drainage (l'appendice a été enlevé antérieurement).

A l'ouverture de la pièce, on constate dans une corne utérine une petite masse d'aspect placentaire, et en attendant confirmation du laboratoire on conclut à un placentome bénin avec endométrite. « Fragment formé surtout de pus franc et de fibrine. On ne voit pas de muqueuse normale et il ne s'agit certainement pas d'une tumeur.

On voit en assez grand nombre des masses arrondies ou étoilées faites uniquement de tissu fibreux. Bien qu'aucune cellule choriale ne subsiste on peut se demander si la rétention placentaire n'est pas à l'origine de ces lésions suppurées ». (Mlle Gauthier-Villars).

L'après-midi même, vers 5 heures, notre collègue de garde est appelé, et devant la gravité de l'état de la malade nous demande à notre tour. Nous sommes alors devant une malade méconnaissable, cyanosée, les lèvres sont violacées, les extrémités bleues, les jambes marbrées. La malade en outre, malgré une violente dyspnée, est couchée sur le dos dans un état de prostration extraordinaire. Sa dyspnée ne semble guère l'incom-

moder, et à part cette polypnée on ne perçoit aucune manifestation de lutte contre l'asphyxie qui semble s'être déclenchée brusquement.

La température par ailleurs est montée à 40° ; le pouls est petit, rapide, mais bien frappé. Nous auscultons rapidement la malade, et alors même qu'aucune expectoration n'est émise, nous percevons dans l'étendue des 2 champs pulmonaires des râles crépitants diffus éclatant à l'oreille, et d'une abondance alarmante.

Nous pensons évidemment à une forme suraiguë d'œdème pulmonaire, bien que le jeune âge de cette malade, et l'absence de tare cardiaque antérieure nous laissent perplexes quant à la cause de cet œdème.

L'état de collapsus où se trouve la malade nous paraît rendre illusoire toute saignée, qui ne pourrait être que trop parcimonieuse, et avant de nous résoudre à dénuder l'artère humérale, nous injectons 1 mgr. de sulfate d'atropine et 1/4 de mgr. d'ouabaine dans la veine médiane céphalique gauche, et faisons injecter 2 centigrammes de chlorhydrate de morphine.

Une demi-heure plus tard, l'état de la malade qui de prime abord paraissait désespéré, est considérablement amélioré. La polypnée s'est ralentie, la respiration est plus profonde, la malade encore cyanosée n'a toutefois plus l'aspect d'une asphyxique. Quelques crachats séreux sont émis. La malade est plus consciente, mais nullement angoissée. Nous la revoyons une heure plus tard. L'amélioration a progressé, et nous conseillons pour la nuit le renouvellement du sulfate d'atropine et du chlorhydrate de morphine en injections sous-cutanées.

Le lendemain matin la malade est en excellent état, la température a baissé, à peine quelques râles aux deux bases témoignent-ils encore de l'incident de la veille.

La guérison surviendra ensuite normalement, avec seulement une petite désunion sur 3 cm. de l'extrémité supérieure sous-ombilicale de l'incision.

Nous croyons là encore pouvoir rapporter ce syndrome grave à prédominance respiratoire à un état d'hypersensibilité à l'infection, dont témoignait à notre scepticisme, l'intra-dermoréaction positive.

Formes cardio-vasculaires.

Deux observations vont dissocier cet aspect cardio-vasculaire du syndrome post-opératoire.

OBSERVATION VI. — Le jeune Z... atteint d'ostéomyélite chronique fistulisée de l'humérus (avant que ne soit pratiquée la radiographie le diagnostic d'ostéite tuberculeuse a été soulevé), entre dans le Service de notre maître M. le Professeur Lenormant. L'aspect vermoulu de l'os qui présente à la partie supérieure de la diaphyse un séquestre libre indique l'intervention.

Sous-anesthésie générale à l'éther, trépanation de l'os. A mesure que l'on ouvre le canal médullaire, le pus semble venir de plus loin, aussi est-on conduit à pratiquer une tranchée sur presque toute la longueur de la diaphyse, à sa face antéro-externe. Dans la cavité on place une mèche iodoformée ; écharpe. Avant même d'avoir repris connaissance, le malade est remis dans son lit ; son faciès était à la fin de l'intervention d'une pâleur cireuse, son pouls incomptable. Malgré les injections de spartéine et d'huile camphrée, le malade meurt quelques minutes après son retour de la salle d'opération.

Le diagnostic supposé fut celui d'embolie graisseuse. On n'en eut aucune preuve, et un collapsus cardiaque brusque est aussi plausible.

Nous ne nous dissimulons pas le caractère incomplet et évasif de cette observation ; elle manque d'examen pré-opératoires et puisque nous tendons à admettre que ces accidents graves peuvent être d'ordre anaphylactique, le fait même que le malade ait succombé en étant à peine dégagé de l'immunité anti-anaphylactique que procure l'anesthésie générale, peut encore servir d'argument contre notre hypothèse.

Rien ne nous oblige à souscrire plutôt à la rarissime embolie graisseuse.

En tous cas, la pathogénie neuro-végétative que nous

invoquerons plus loin, à de tels accidents, peut fort bien expliquer une mort aussi subite.

Nous voulions pour l'affirmer en donner un exemple qui n'est peut-être pas absolument probant mais seulement probable.

OBSERVATION VII. — Nous devons cette observation à l'amitié de notre ancien collègue R. B. Fort, de Joigny, et à l'amabilité du Dr Collette, de Migennes.

Cette observation dégagera l'aspect presque uniquement vasculaire, apparemment du moins, de ce cas de syndrome malin post-opératoire ; la voici telle qu'elle nous a été communiquée par le Dr Fort :

Le 14 février 1937, Mlle R..., âgée de 18 ans, présente des douleurs abdominales dans la fosse iliaque droite, sans fièvre.

Le 6 février à l'examen on constate une sensibilité nette à la palpation de la fosse iliaque droite dans la zone de Mac Burney, avec une très légère défense musculaire. La température est à 37°6 ; la malade n'a pas eu de vomissements, mais quelques nausées.

L'examen du cœur et des poumons ne révèle rien d'anormal. On ne trouve pas de lésion annexielle. On relève dans les antécédents, des crises antérieures, semblant en rapport avec une appendicite.

On décide d'intervenir le lendemain.

Le 7 février, à 11 h. du matin, appendicectomie ; l'opération est très facile, l'appendice non adhérent paraît peu enflammé ; on referme la paroi sans drainage.

Le soir même, vers 7 h., la malade a une émission spontanée de gaz, la température est à 37°6. Nuit excellente.

Le 8 février, à 7 h. du matin : la température est à 40°2, très légère cyanose du visage, *sans* dyspnée, abdomen souple, plat, indolore.

On constate un petit exsudat blanchâtre au niveau d'une crypte amygdalienne (la malade présentait souvent un tel exsudat sans aucune autre manifestation).

On ne constate rien aux poumons ni au cœur, on prescrit un badigeonnage de la gorge.

A 6 h. du soir : aggravation de l'état général, faciès grippé, aspect *cyanotique* du visage et des extrémités, pouls petit et rapide, *pas de dyspnée*. On ne constate aucune lésion pulmonaire. Abdomen souple et indolore. Température à 40°2.

A 10 h. du soir : coma, avec marbrures violacées sur tout le corps, mort en une demi-heure.

Si l'on n'était pas instruit par des cas comparables, où la cyanose coïncide avec une symptomatologie plus riche, et auxquels les examens pré-opératoires confèrent une réelle valeur d'accident du type allergique, ou interpréterait difficilement une telle mort. Cependant, un fait en apparence insignifiant et auquel s'est attaché pendant quelques heures l'espoir du Dr Fort, réside dans l'apparition de cet exsudat amygdalien blanchâtre unilatéral.

Nous serions tout disposé à lui accorder une valeur considérable. Le temps n'est plus où l'on devait insister sur un certain parallélisme d'atteinte des organes lymphoïdes tant amygdaliens qu'appendiculaires.

Pourtant on peut se demander dans le cas qui nous occupe si l'apparition soudaine et tapageuse de cet exsudat ne peut être considéré comme le test d'un réveil infectieux à distance sur un organisme sensibilisé. Réveil local, ou focal, peu importe, car nous ne connaissons pas le point initial de l'infection, mais réveil vraisemblablement d'ordre anaphylactique, signant ainsi la nature des accidents généraux.

Formes hémorragiques.

OBSERVATION II. — Nous reprenons cette très intéressante observation, due à l'obligeance de notre maître M. le professeur agrégé Wilmoth :

M. Pierre H..., 38 ans, souffre depuis des années de troubles digestifs vagues, mis par son médecin sur le compte d'un état

hépatique. Puis devant la persistance des troubles, malgré deux ans de traitement dirigé contre une déficience hépatique possible, on parle d'appendicite chronique.

En particulier depuis le mois d'octobre 1937 le malade décline, est fatigué, maigrit. Il a parfois des vomissements soudains, comme en fusée, et même, on s'en aperçut plus tard par la tache qu'il laissa sur un mur, le malade aurait eu en février un vomissement noir, probablement sanglant (?)

Sur la demande de Mme H..., épouse du malade, M. Wilmoth pratiquera l'appendicectomie. Un examen radiologique préalable montre un grain de plomb de chasse, que le radiologue situe dans l'appendice; le plomb ne sera pas retrouvé sur la pièce opératoire

Donc, un samedi de Mars 1937, appendicectomie d'un appendice apparemment peu pathologique. Il est même court, atrophique, mais sa situation rétro-cœcale, l'ouverture des espaces celluloux sous-péritonéaux, malgré l'impression de bénignité, incitent l'opérateur à laisser un drain de sécurité.

Dès le lendemain la température est à 39°, l'état alarmant.

Le surlendemain lundi, le ventre est ballonné, la température au-dessus de 38°, le pouls à 80; le malade fait une hématurie.

Le mardi, trois jours après l'intervention, la situation s'aggrave encore. Le ballonnement du ventre s'exagère, ainsi que sa tension. Le malade ne rend pas de gaz, a encore plusieurs hématuries dans la journée, et même le soir de ce troisième jour le processus hémorragique se manifeste sur l'arbre urinaire par une hématurie.

Le quatrième jour, mercredi, M. Wilmoth réintervient: le foyer opératoire est indemne. Il n'existe aucune sérosité; il semble qu'on vienne de terminer l'intervention. Par contre on observe un infarctissement étendu du grêle, dont les parois sont rouge foncé, noirâtres, aspect classique de boudin noir. *Mais le mésentère ne présente aucune lésion d'infarctissement, seulement un peu d'œdème.* L'adrénaline n'a aucun effet sur ces lésions.

Une fistule du grêle est rapidement pratiquée à la Witzel.

Le cinquième jour, jeudi, le malade rend quelques matières noirâtres, mais succombe dans la soirée.

Comme nous l'avons dit plus haut, malgré l'absence d'autopsie, la lésion du grêle constatée lors de la réintervention,

l'intégrité du foyer opératoire, les hémorragies viscérales associées, donnent toute sa valeur à cette observation.

Devant une telle observation, aucune explication ne nous serait apparue valable à ces hémorragies multiples déclenchées par une intervention parfaitement réglée et apparement aseptique. Du moins avant la connaissance de faits tels que ceux décrits par Sanarelli et par Schwartzmann, et que nous avons rapportés plus haut. Il s'agit bien avous-nous dit de phénomènes d'hétéro-allergie hémorragique.

Un rapprochement s'impose à nous, d'une telle observation particulièrement émouvante, avec celle publiée dans les *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, le 24 décembre 1934, par MM. F. Coste et J. Bernard, où l'on voit un érythème noueux et une *néphrite hémorragique* survenir après une section de brides chez une tuberculeuse, et où les auteurs sont tentés eux aussi d'invoquer un mécanisme comparable à celui qui détermine la réaction de Schwartzmann.

De ce fait l'existence d'un état de préparation du malade, d'hypersensibilité, nous paraît indéniable. C'est la recherche malaisée et systématique de ces états qui pourra peut-être éviter de telles catastrophes. Malheureusement l'extrême rareté de tels accidents n'est pas faite pour inciter à cette méthode fastidieuse qui semble à première vue devoir vouer à une torpeur croissante les services de chirurgie.

Formes diffuses du syndrome malin général post-opératoires.

Après avoir donné quelques exemples de manifestations générales de l'hypersensibilité à l'infection sous des aspects comportant la prédominance d'un symptôme, nous allons exposer quelques observations dans lesquelles les troubles portent sur plusieurs organes de façon diffuse. On ne peut plus parler alors de formes respiratoires, circulatoires ou

hémorragiques — mais plutôt de formes *toxémiques*. Du moins est-ce là l'impression clinique que l'on tire de leur étude.

OBSERVATION VIII. — Mme V... Marie, 55 ans, entre en avril 1938 à la Clinique chirurgicale de la Salpêtrière, pour des métrorragies (obs. du Dr Funck-Brentano). Le curettage explorateur ramène des débris sur lesquels il est permis de faire le diagnostic histologique de cancer endo-cervical, du type baso-cellulaire (I. Bertrand).

En conséquence on décide de pratiquer sur cette malade une hystérectomie totale.

La malade est tout d'abord mise en observation pendant quelques jours au cours desquels sont faits les examens pré-opératoires habituels.

Examen radiologique du cœur et des poumons, qui ne révèle rien d'anormal.

La tension artérielle est à 16-9.

L'azotémie à 0,22 ‰.

Le temps de saignement : une minute et demie.

Le temps de coagulation : quatre minutes et demie.

Etant déjà en quête d'examens pré-opératoires spéciaux susceptibles d'indiquer les états d'hypersensibilité que nous voulions étudier, nous fîmes de notre propre chef les deux examens suivants :

— Recherche du réflexe oculo-cardiaque. Le pouls est à 60 avant la compression des globes oculaires, et est ramené à 52 après 10 secondes de compression.

— Une épreuve de Danielopolu à l'atropine (dont nous donnerons plus loin la technique) montre un tonus vagal à 70 (pouls à 60 avant l'épreuve, à 130 après. Ce qui dans l'état actuel de nos connaissances indique une hypervagotonie marquée.

Malheureusement, dépourvu momentanément de vaccin polyvalent avec lequel nous voulions faire des intra-dermo-réactions en série, ce dernier examen n'a pu être pratiqué.

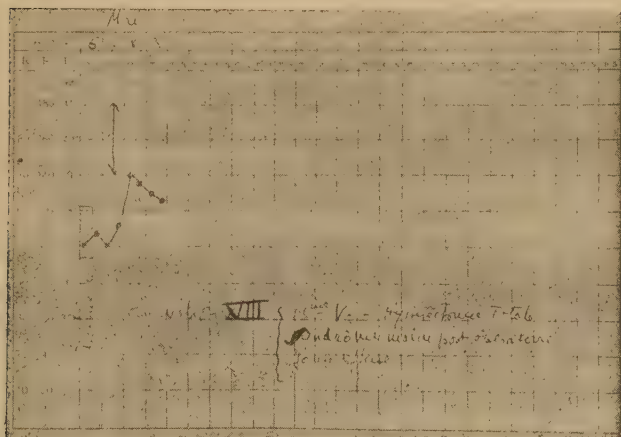
Selon la préparation habituelle, on fait à cette malade les 28 et 29 avril et le 1^{er} mai des injections sous-cutanées de 1/4, 1/2 et 1 cm³ de Propidon.

Le 5 mai, une formule sanguine donne les résultats suivants :

Globules rouges.....	4.830.000
Globules blancs.....	10.200
Polynéutro	56
Eosino.....	2
Métamyélo.....	2
Monos moyens.....	24
Monos petits.....	16

alors qu'avant vaccination, le 28 avril on trouvait :

Globules rouges.....	5.380.000
Globules blancs.....	10.200
Poly	66
Eosino.....	1
Grands mono.....	6
Moyens mono	13
Petits mono.....	14



Le 7 mai, la malade, sous-anesthésie à l'éther, subit l'hystérectomie totale — péritonisation par vessie colon — et drainage par voie vaginale.

Le 7 mai au soir, la malade a 38°.

Le 8, 38°8 le matin, 38°7 le soir.

Le 9, 38°8 le matin, 38°5 le soir et meurt vers 21 h.

Mais depuis la matinée du 9, elle présentait des symptômes alarmants qui n'ont fait qu'empirer toute la journée. Le matin, ballonnement du ventre, pas d'émission de gaz, cyanose des

lèvres, du visage et des extrémités ; accompagnée d'une *dypsnée* marquée.

Appelé auprès de cette malade quelques heures avant sa mort, nous avons constaté outre les symptômes précédents un certain ralentissement du pouls : 64 pour une température à 38°5.

— des pupilles myotiques,

— collapsus tensionnel à 10 1/2-8.

Ce dernier symptôme fait injecter des toni-cardiaques ; à la réflexion, dans un cas analogue nous sommes convaincus maintenant du rôle bienfaisant primordial qu'aurait pu jouer l'atropine, à des doses massives.

Par ailleurs, la malade semble indifférente à son état, qui pourtant à la fréquence des visites de l'interne de garde eût pu l'alarmer. Elle meurt dans la soirée.

Malheureusement, dans ce cas comme dans bien d'autres, nous nous sommes heurté au moment de l'autopsie à l'opposition familiale et à l'idéologie obtuse et incorruptible du garçon d'amphithéâtre.

Tout ce que nous savons, c'est qu'aucun écoulement anormal ne s'est produit par le drain vaginal, et à l'observation de cette malade, M. Funck-Brentano ajoutait comme cause de mort vraisemblable : *occlusion à marche rapide sans syndrome péritonéal septique, mais à évolution suraiguë toxique.*

Nous nous permettons d'ajouter quelques commentaires du point de vue symptomatique, on se rendra aisément compte de la symptomatologie diffuse de ce syndrome malin général post-opératoire : hyperthermie, troubles respiratoires, troubles cardio-vasculaires... les troubles hémorragiques manquaient, il est vrai, cliniquement du moins. Peut-être l'autopsie nous les aurait-elle décelés.

Du point de vue étiologique notre attention a été attirée par deux faits. Cette malade avait encore une leucocytose légèrement élevée et surtout, point dont nous exposerons l'intérêt, il s'agissait d'une hypervagotonique.

Du point de vue pathogénique enfin, cette dernière remarque est importante, car dans ce syndrome toxémique à évolution aiguë, il paraît raisonnable de reconnaître les éléments d'une crise d'hypervagotonie : ralentissement du pouls, myosis, chute de la tension artérielle, cyanose périphérique... peut-être le syndrome occlusif pouvait-il en dériver également.

En un mot il s'agissait d'un terrain hypersensible, constitutionnellement peut-être, sur lequel l'intervention a déclenché une crise anaphylactoïde fatale.

D'autres observations vont illustrer encore ces formes diffuses du syndrome malin post-opératoire, à allure toxémique. Nous les devons à M. Louis Bazy. Ces observations auront l'avantage de nous confirmer l'élément infectieux, présidant au déclenchement des accidents. Précisons que l'existence de germes en circulation ne peut toujours être mise en évidence. Et pourtant les effets en seront nocifs. Rappelons à ce sujet une importante communication de Philibert à la Société de Biologie (juillet 1922) ; l'autorité de l'auteur en consacre la valeur.

Philibert a observé plusieurs fois en effet des septicémies éphémères provoquées par l'intervention chirurgicale : une hémoculture négative avant l'intervention devenait positive pendant quelques heures après l'intervention, chez des malades porteurs d'infection chronique ou latente, ostéomyélite ancienne, septicémie éphémère déclenchée par le grattage d'os. On voudra bien admettre avec nous, si la notion d'hypersensibilité que nous proposons est accréditée, que chez un infecté chronique, peut-être sensibilisé, cette septicémie éphémère remplit les conditions idéales pour amener le déclenchement d'accidents graves.

Voici donc 2 observations de formes diffuses du syndrome malin post-opératoire, à allure toxémique :

OBSERVATION IX (M. Louis Bary). — G. L..., âgée de 51 ans, entre à l'hôpital Saint-Antoine le 3 mars 1924, présentant dans la région épigastrique une tumeur immobile, douloureuse, avec troubles digestifs marqués. A la radiographie : image lacunaire de la région pylorique avec au centre une tache noire. Le diagnostic est celui de néoplasme gastrique inopérable. La malade réclame une opération pour mettre fin à ses souffrances, et permettre l'alimentation.

Intervention le 21 mars. La tumeur perçue à la palpation est en réalité composée par le lobe gauche du foie adhérent à la face antérieure de l'estomac. L'estomac lui-même adhère à la face profonde de l'abdomen, et l'autre moitié de la tuméfaction est constituée par une tumeur inflammatoire de la paroi. Il s'agit en réalité d'un ulcère de la paroi antérieure de l'estomac près de la petite courbure, ulcère ayant perforé toute la paroi gastrique et dont l'opercule est formé par le foie et la paroi abdominale. La tache noire aperçue à la radiographie au centre de l'image lacunaire représente justement le lieu de la perforation gastrique. On libère l'estomac du foie, puis de la paroi abdominale, mais le bloc inflammatoire soude la partie postérieure de l'estomac au mésocolon transverse. On doit donc se contenter de réséquer les bords de l'ulcère et de le fermer au catgut.

Les suites opératoires semblent d'abord normales. Pas de fièvre.

Le lendemain matin : température à 41°7, pouls incomptable.

Mort à 2 heures de l'après-midi. Une hémoculture pratiquée trois heures avant la mort a permis le développement sur bouillon de foie sous huile de vaseline d'une culture pure de streptocoque, qui a également poussé sur bouillon Martin ordinaire.

A l'autopsie, aucun signe de réaction péritonéale. Sutures étanches. Foyer opératoire intact.

OBSERVATION X (M. L. Bazy). — Malade entrée à l'hôpital avec des signes d'ulcère gastrique de la petite courbure, caractérisé à la radiographie par l'existence d'une niche et l'aspect d'estomac biloculaire par rétraction cicatricielle.

Opération le 28 mai 1921. Après décollement colo-épiploïque on constate que l'ulcère s'est extériorisé et qu'il est venu se creuser un lit à la face antérieure du pancréas. Libération de l'ulcère puis de l'estomac ; le cas semble favorable pour une

gastrectomie annulaire. On pratique donc la résection médio-gastrique avec suture bout à bout.

Suites opératoires d'abord normales. Le lendemain la température s'élève brusquement à 40°, le poulx devient incomptable, la malade meurt dans la nuit, dans le collapsus.

A l'autopsie, aucune trace de péritonite; sutures de l'estomac parfaitement étanches. Elles sont vérifiées par injection d'eau sous pression dans l'estomac.

Suivant la pratique adoptée par les vétérinaires, on prélève aseptiquement une côte pour en ensemençer la moelle osseuse. Au bout de vingt-quatre heures, on trouve dans le tube de culture (bouillon de foie sous huile de vaseline préparé suivant la technique de Vallée) du streptocoque à l'état de pureté.

Nous voici au terme de la description des manifestations générales du syndrome malin post-opératoire; aux principaux troubles sur lesquels avait déjà insisté notre maître Louis Bazy (agitation, affolement du poulx, élévation brusque de la température) nous avons pu grâce à quelques observations insister sur les symptômes *respiratoires*, *cardio-vasculaires*, *hémorragiques*. Ainsi, en plus de leur allure toxémique que reconnaissait à ces phénomènes d'hy-persensibilité M. Louis Bazy, nous avons pu montré que certains de leurs aspects, grâce à ces symptômes prédominants, pouvaient être individualisés, et nous terminerons cette partie de notre travail en citant M. Louis Bazy, *Journal de Médecine*, 10 nov. 1924) :

« La juxtaposition de ces différents faits permet d'essayer de fixer les traits principaux de ces variétés particulières d'infections post-opératoires. Leur premier caractère est leur soudaineté brutale, si brutale même que dans certains cas, c'est au cours même de l'opération qui les déclenche, que la mort survient. D'autres fois, c'est dans les quelques heures qui suivent qu'apparaît le dénouement mortel. Mais le plus souvent, les accidents sont précédés par une période de latence de durée variable, pendant laquelle les suites opératoires semblent évoluer normalement. Puis on note à

la fois ces trois symptômes : agitation, affolement du poulx, élévation brusque de la température. Dès lors les événements se déroulent avec une vitesse déconcertante, soit que, les malades tombent dans le collapsus et succombent, soit que, éventualité plus rare malheureusement, ils résistent et que l'on ait la surprise de constater que la guérison survient sans encombre après une aussi chaude alerte.

« Une seconde caractéristique de ces infections, est qu'à l'autopsie on ne puisse trouver trace de réaction inflammatoire. S'il s'agit, comme c'est le cas le plus fréquent, d'une opération intra-péritonéale, il est impossible de découvrir ni rougeur ni fausses membranes, ni épanchement purulent. Le foyer semble tel que si l'opération venait de se terminer. Dans ces conditions on a peine à imaginer que les microbes puissent être en cause. On a pris l'habitude de considérer qu'infection et inflammation sont deux choses synonymes. Pour croire à une infection il faut qu'on en ait la preuve. Or dans les circonstances auxquelles je fais allusion, l'infection n'a pas le temps de la fournir.

« L'inflammation, quelle que soit sa forme, est le témoignage de la réaction défensive de l'organisme, et le caractère essentiel des infections post-opératoires que j'envisage, est qu'elles surviennent quand est viciée profondément la résistance organique. Cependant la preuve que la mort est bien due aux germes infectieux libérés dans le foyer opératoire peut être fournie, soit parfois dans les heures qui précèdent la mort par l'hémoculture, soit après la mort, par l'artifice qu'emploient les vétérinaires lorsqu'ils veulent connaître la cause d'une septicémie, en ensemençant la moelle osseuse, après s'être entouré de toutes les précautions aseptiques.

« Le microbe est donc présent et on peut le trouver ; cependant il n'a provoqué aucune lésion apparente. Il est bon de s'habituer à cette idée que tous les accidents d'ordre

infectieux ne se traduisent pas nécessairement par des lésions macroscopiques.

« Comment et par quel mécanisme peuvent-ils donc survenir ? Sans doute par une anaphylaxie, par une sensibilisation aux microbes... »

Devant de tels faits qui vous confondent, on ne peut toujours incriminer la seule virulence du germe. L'importance du terrain est au premier plan ; nous avons tenté d'éprouver ce terrain, comme nous l'avons signalé, par des intra-dermo-réactions, par la recherche du tonus vagal. Nous exposerons plus loin les résultats de ces examens.

Car en un mot, il s'agit de terrain incapable de défense efficace, mais seulement capable de réaction pouvant tuer l'organisme qui en est le siège.

Après avoir donné des exemples de ces réactions de type hyperergiques, sans défense vraie, sans formation de pus au niveau du foyer opératoire, nous relaterons une observation dans laquelle une réaction brutale a fait redouter le pire, pendant quelques heures. Mais nous le verrons, le pouvoir pyogène était conservé, fait primordial, et l'évolution fut favorable. Voici les faits :

OBSERVATION XI. — Mme B... est opérée le 11 octobre, par M. L. Bazy.

Hystérectomie subtotale pour fibrome.

L'intra-dermo-réaction à l'endococcine est négative.

La tension artérielle à 12-7, l'urée sanguine à 0,30 ‰.

A la fin de l'intervention M. Louis Bazy a laissé un drain abdominal.

Le quatrième jour, ablation du drain : le soir même. Grand frisson, élévation de la température à 40°8. Toutefois la malade a bon aspect. Une hémoculture est pratiquée qui sera négative.

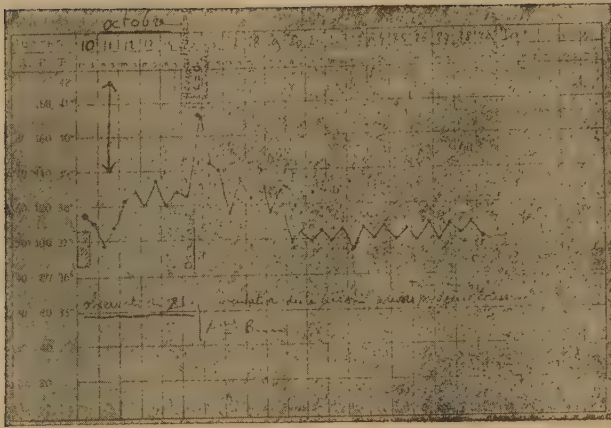
La formule sanguine à ce moment montre :

3.620.000 globules rouges

24.000 globules blancs

dont

95 % de polys



De fait le surlendemain un abcès de la paroi est évacué.

Au total cette réaction alarmante n'a été due qu'à une réaction d'infestation de l'organisme par un germe déposé sur la paroi lors de l'ablation du drain.

M. Bazy avait remarqué le matin même du frisson en enlevant le drain, qu'une glaire ramenée par ce dernier avait souillé la plaie.

Dans ce cas le pouvoir pyogène était conservé et la malade guérit simplement.

LES MANIFESTATIONS LOCALES OU ORGANIQUES.

Manifestations péritonéales.

On pourra s'étonner de nous voir placer parmi les réactions d'hypersensibilité à l'infection, des péritonites. A vrai dire, il s'agit de quelques cas de péritonites post-opératoires, répondant à certaines conditions par leur mode d'apparition, et par leur étiologie : le terrain est responsable de l'hypersensibilité, c'est lui qui peut caractériser certaines péritonites. Nous préciserons plus loin ce point de vue, avec des données expérimentales à l'appui de notre thèse.

C'est dans cet état d'esprit et sans aucun système que nous entamons cette délicate mais fructueuse étude.

Il semble surperflu de préciser que dans les cas envisagés toute péritonite inhérente à une faute opératoire quelconque est éliminée ; de plus la sécurité de l'asepsie tant de fois vérifiée permet de considérer l'infection en cause comme d'origine endogène.

Les réflexions qui vont suivre nous ont été inspirées par la lecture de la très intéressante communication de notre maître M. le professeur Gosset et de son assistant P. Funck-Brentano. (La péritonite à colibacilles dans les suites des hystérectomies supra-vaginales pour fibrome. (*Ac. de Chirurgie*, séance du 17 mars 1937, t. 63, n° 10, p. 363).

M. Gosset apporte par des faits indiscutables la preuve de cette péritonite à colibacilles et en précise l'allure rapidement mortelle, à moins qu'on ne puisse par la sérothérapie spécifique influencer favorablement sur son évolution ; avec lui, on doit convenir que l'origine vraisemblable du colibacille pathogène est le moignon cervical, dont l'isolement par la péritonisation de la cavité coeliaque peut ne pas être toujours efficace.

On peut même s'étonner, étant donné la fréquence du colibacille sur la tranche cervicale (61 % de prélèvements. Michel Béchet d'Avignon, et Sautter, thèse Paris 1938), de la rareté de cette complication. Ne peut-on se demander si à l'effet nocif de certains de ces germes, ne contribue pas, outre leur virulence propre, un état de sensibilité spécial de la malade ; et cette question peut s'étendre à tous les autres germes, hôtes habituels du col utérin (strep-tocoque, entérocoque ;...) Nous verrons plus loin quelles bases expérimentales nous avons pu donner à la réponse que nous proposons maintenant : ne peut-on envisager le moignon cervical infecté restant, comme le foyer infectieux qui déclencherait chez une malade sensibilisée une réaction du type allergique, et dont la manifestation, dans

certain cas générale, pourrait aussi être focale ; conception qui d'ailleurs nous conduit à adopter sans réserve les conclusions de notre maître.

De même, et si l'on se place à ce point de vue de l'infection, on comprend aussi bien les conclusions de Jean Charrier et Jean Gosset (*Presse médicale*, juillet 1938) lorsque, s'appuyant sur la sécurité d'une technique éprouvée, ils préconisent l'hystérectomie totale. L'ablation du moignon de col septique devant *a priori* mettre mieux à l'abri contre de tels accidents infectieux parmi d'autres.

Nous avons eu la chance, malgré la rareté de tels faits, de pouvoir étudier au moins partiellement le « terrain » de deux malades ayant succombé dans des circonstances analogues.

OBSERVATION XII. — Mme M... Germaine, 48 ans, vient consulter pour des métrorragies, au début du mois de mai 1938. L'examen révèle l'existence d'un fibrome du volume d'une tête fœtale et d'un kyste inclus dans le ligament large droit, du volume d'un gros poing.

En vue de l'intervention, la malade reçoit les 12, 13 et 15 mai des injections de 1/4, 1/2 et 1 cm³ de propidon. Le 17 mai l'examen du sang révèle :

Globules rouges.....	3.650.000
Globules blancs.....	8.800
Polyneutro.....	75 %
Eosino.....	3
Mono : grands.....	2
moyens.....	6
petits.....	10

alors que le 12, avant la vaccination, il donnait :

Globules rouges.....	4.860.000
Globules blancs.....	10.400
Polyneutro.....	62 %
Eosino.....	3
Mono : grands.....	2
moyens.....	13
petits.....	20

Le 18 mars une intra-dermo-réaction au vaccin polyvalent I. O. D. est positive (papule érythémateuse de la taille d'une pièce de 40 sous). La recherche du réflexe oculo-cardiaque montre une hypervagotonie nette (la pression pendant 10 secondes fait passer le pouls de 70 à 56 à la minute).

La tension artérielle est à 18-8. Azotémie : 0,31.

Le 21 mai, on pratique, sous-rachi-anesthésie à la scurocaïne, une hystérectomie subtotale. Le compte rendu opératoire dit : urètre dénudé mais intact ; bonne péritonisation.

Le 22 mai, la température est à 38°8 le matin et se maintient à peu près en plateau jusqu'au 25. Elle passe alors à 40°4, et la malade meurt avec des signes manifestes de péritonite septique diffuse, avec syndrome occlusif toxémique.

L'autopsie de cette malade n'a pu être faite. Mais on remarquera le résultat concordant des examens auxquels dans la recherche de l'hypermotilité nous croyons pouvoir donner une certaine valeur (intra-dermo, hypervagotonie). Aucun prélèvement n'a pu être fait, et par conséquent cette observation s'avère très incomplète. On ne peut cependant absolument lui dénier toute valeur.

Elle fut en outre l'occasion pour nous, de remarquer l'inefficacité apparente de la vaccination préventive. Nous reviendrons plus longuement sur de tels échecs de la vaccinothérapie. Ce ne sont d'ailleurs pas des échecs, mais des maléfices dus à l'emploi défectueux de la vaccination pré-opératoire ; si proche de l'intervention, et faite sans contrôle, nous la croyons capable chez certains malades de jouer le rôle d'injection sensibilisante, préparante... L'intervention aura le pouvoir déchainant, avec les conséquences malheureuses que l'on sait.

OBSERVATION XIII (obs. personnelle recueillie au cours du remplacement du Dr Fort, de Joigny).

Mme B..., âgée d'une trentaine d'années, est en traitement depuis six semaines pour annexite droite ; elle est au lit depuis un mois et outre la réfrigération abdominale, a été traitée par

le Propidon. Nous avons eu l'occasion d'examiner cette malade avec le Dr Fort, dans le courant du mois de juillet 1938, alors que la température était stabilisée aux environs de 37°, et les douleurs disparues. Au toucher vaginal, on trouve dans le cul-de-sac droit une masse du volume d'un gros poing environ, à peine sensible, et absolument fixée. Le corps utérin de volume normal est dévié à gauche et relativement mobile. La malade n'a jamais été enceinte, mais a depuis plusieurs mois des pertes jaunes abondantes. L'unilatéralité exclusive des lésions, autant qu'on peut l'affirmer cliniquement, n'est pas sans retenir l'attention. On incline néanmoins au diagnostic de pyosalpinx ou de kyste de l'ovaire suppuré, avec adhérences inflammatoires développées autour d'un foyer infectieux. Le Dr Fort, qui suit la malade depuis plusieurs semaines, a déjà constaté une notable régression des symptômes physiques.

Remplaçant le Dr Fort dans le courant du mois d'août, nous retrouvons la même malade. Son état général s'est amélioré considérablement, et localement la masse droite est beaucoup plus mobile ; on en perçoit nettement les contours arrondis qui ne sont plus dérobés au doigt par la lymphangite pelvienne droite ; d'autre part, elle semble de la taille d'une orange, donc en régression manifeste. Nous ne comptons cependant pas intervenir encore chez cette malade.

Toutefois sur les instances du mari et de la malade elle-même trouvant déjà fort long ce séjour à l'hôpital, nous consentons à envisager éventuellement l'intervention.

Nous faisons pratiquer un examen de sang le 8 août. Il donne les résultats suivants :

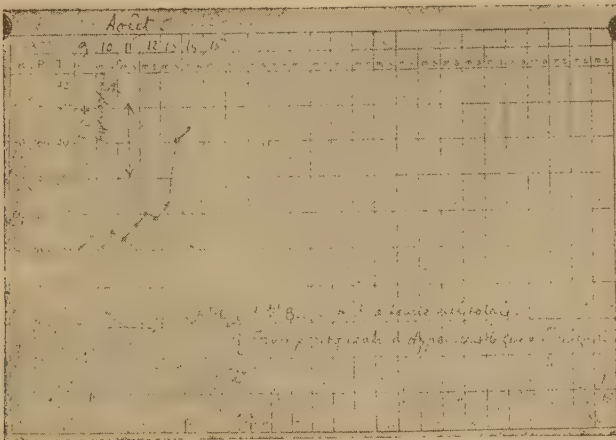
Globules rouges.....	4.560.000
Globules blancs.....	9.000
Poly : neutro.....	63 %
éosino.....	1 %
Grands mono.....	2 %
Moyens mono.....	6 %
Petits mono.....	28 %

L'épreuve de Danielopolu à l'atropine nous montre une hypervagotonie marquée : 76.

Une intra-dermo-réaction faite avec une goutte de propidon donne une papule indurée, rose, mais pas plus étendue qu'une pièce de 0 fr. 50.

Devant ces résultats, nous hésitons encore à intervenir. Le 10 août, l'insistance de la famille nous décide. Le 11 août, nous pratiquons l'hystérectomie subtotale. Incision médiane sous-ombilicale. Nous constatons que la masse droite est formée par l'accolement dans le même cul-de-sac des deux annexes. L'ensemble est d'une dureté ligneuse, et absolument inattaquable au doigt. On sculpte donc littéralement aux ciseaux l'annexe gauche que l'on sépare ainsi de la droite ; on fait ensuite l'hystérectomie subtotale de gauche à droite, par le procédé américain ; la libération de l'annexe droite ainsi facilitée doit néanmoins être achevée aux ciseaux. L'exérèse est satisfaisante. Aucune issue de pus dans le péritoine. Aucune hémorragie. Le rectum et la vessie n'ont pas été dépéritonisés.

Après hémostase et fermeture du col, on péritonise à gauche. A droite on place 2 mèches et 1 drain. Puis la paroi est refaite en 2 plans au catgut et aux crins. Glace sur le ventre, sérum physiologique. Le soir même et les jours suivants vendredi 12 et samedi 13 août la température est satisfaisante, variant entre 37°7 et 38°. Toutefois le samedi matin l'abdomen est légèrement ballonné, la malade gênée par les gaz ; elle a vomi une fois et est anxieuse ; on fait donner un lavement hypertonique salé et injecter une ampoule de prostigmine.



Cet état nouveau et la légère ascension thermique du samedi matin nous inquiète. Le samedi après-midi, vers 5 heures, la température est à 40°. Le ventre est ballonné. Aucun gaz n'a été

émis et déjà le pronostic nous semble fatal. Le pouls est à 150 ; la dyspnée marquée, les lèvres légèrement cyanosées, les yeux sont brillants, légèrement teintés de subictère.

Par ailleurs le drain abdominal donne issue à une sérosité grisâtre, peu abondante, d'odeur fade (l'examen bactériologique n'a pu être fait).

Le dimanche matin à 7 h. le tableau de péritonite s'est complété et la malade meurt à 7 h. 30 en hyperthermie et cyanosée.

Cette malade a donc été emportée en vingt-quatre heures d'une péritonite dont les premiers symptômes sont apparus le deuxième jour après l'intervention. Notre dépit fut grand. Mais une intra-dermo que d'aucuns auraient considérée comme négative fut la raison de notre faiblissement devant l'insistance de la malade et de la famille. Nous cherchions alors à nous faire une opinion sur le rôle de l'hypervagotonie au cours de tels accidents ; nous fûmes malheureusement comblé, et ainsi prit naissance notre conviction de sa réelle valeur d'avertissement.

OBSERVATION XIV. — Cette dernière observation de péritonite que nous devons à l'amitié du Dr Hepp, est en outre un exemple de réveil infectieux local, à propos d'une intervention apparemment aseptique. C'est à ce seul titre et parce qu'elle a comporté une vérification nécropsique que nous la publions parmi beaucoup d'autres.

Nous ne saurions invoquer ici le rôle de l'hypersensibilité. Il est possible, mais aucune preuve ne peut en être donnée.

Mme M... Yvonne, 30 ans, est vue à l'occasion de troubles pelviens ; l'examen physique révèle l'existence d'une tumeur vraisemblablement utérine qui est diagnostiquée fibrome. Cette femme quoique jeune est grosse et pèse 95 kg. Elle a un enfant de 5 ans, elle a été soignée depuis pour métrite, et aurait eu plusieurs crises d'appendicite et même de cholécystite.

La tension artérielle est à 16-8. Azotémie : 0,31.

Bordet-Wassermann négatif.

La numération globulaire montre qu'il existe

5.040.000 globules rouges

et

15.000 globules blancs.

Notons cependant que cet examen a été fait le 15 février 1936, alors que la vaccination par le propidon a été commencée le 14 et poursuivie le 15 et le 16.

Le 21 février intervention, sous-rachi-anesthésie à la scuro-caïne. Incision médiane sous-ombilicale. On trouve un kyste de l'ovaire droit, mobile, du volume d'une tête fœtale ; le kyste (non suppuré) est longuement pédiculé et l'exérèse en est faite avec la plus grande facilité.

On pratique ensuite l'appendicectomie avec enfouissement du moignon et on referme sans drainage, en trois plans à la soie.

La courbe de température montre son ascension progressive, et la malade meurt le 26 février, avec des signes de réaction péritonéale (le 25 l'azotémie était à 0,66).

Le compte rendu nécropsique de M. Ivan Bertrand est le suivant : « Péritonite septique diffuse, quelques cuillerées de liquide bouillon sale dans le petit bassin. Distension énorme des anses intestinales. L'origine de la péritonite reste indéterminée. La ligature du pédicule utéro-ovarien droit ne présente rien d'anormal. La ligature d'enfouissement de l'appendice est désunie, ne tenant plus au cæcum que par un point. Mais il n'y a aucun point perforant et le moignon est intact. » L'opérateur ajoute : s'agit-il du point de départ de l'infection ou d'un lâchage secondaire à la distension cæcale considérable ?

Pour notre part, de cette observation, nous retiendrons outre le caractère inopiné de cette péritonite, l'hyperleucocytose, le rapprochement de la période de vaccination et de la date de l'intervention.

* * *

Ces quelques observations de manifestations locales, à type péritonéal, pourraient être considérées comme des

manifestations focales en raison de la nature abdominale des affections en cause.

Voici quelques réflexions à propos d'autres manifestations locales éventuelles.

Manifestations pulmonaires.

Cl. Olivier, dans sa thèse (Paris 1937), après avoir passé en revue les différentes causes classiquement invoquées de pneumopathies post-opératoires (anesthésie générale, infection provenant des voies aériennes, infarctus provenant du foyer opératoire) conclut : « De plus en plus est apparue la nécessité d'invoquer des modifications aseptiques du parenchyme pulmonaire favorisant les pneumopathies », et après avoir indiqué les modifications post-opératoires de la polypeptidémie, il démontre par l'expérimentation le rôle de cette hyperpolypeptidémie dans la pathogénie des pneumopathies post-opératoires, confirmant ainsi la conception des Professeurs Pierre Duval et Léon Binet.

Mais ses expériences sont basées sur la sensibilisation de l'animal aux polypeptides, suivie d'une injection déchainante.

Dès lors, il semble bien évident que toute substance, à laquelle l'organisme est susceptible de se sensibiliser, puisse donner de telles manifestations pulmonaires.

Nous ne voulons pas à propos de cette intéressante question modifier le plan de notre travail, et nous reprendrons le point de vue pathogénique en son temps.

Rappelons cependant le rôle, bien mis en évidence par Bardin, du système neuro végétatif, au cours des embolies pulmonaires. Mais les lésions anatomiques produites expérimentalement ne sont pas toujours exclusivement les lésions de l'infarctissement classique. Il s'y ajoute des phénomènes de vasodilatation intense, de diapédèse des globules rouges et d'œdème.

Or en abordant ce chapitre des manifestations pulmonaires, réactions locales d'hypersensibilité à l'infection, nous n'avons pas en vue l'embolie pulmonaire vraie avec infarctus triangulaire du parenchyme, mais une autre forme d'infarctus, ne résultant pas d'une oblitération vasculaire ; cette distinction à l'étude des faits s'impose. Et nous citerons une phrase du professeur R. Grégoire (*Ac. de Chirurgie*, 24 juin 1937) : « Il faudra certainement trouver un autre terme que celui d'infarctus pour distinguer ces deux maladies. J'ai déjà proposé celui d'apoplexie pour désigner l'infiltration sanguine sans oblitération des vaisseaux. La confusion actuelle ne peut prêter qu'à de fâcheuses erreurs ».

D'ailleurs le professeur Grégoire n'a-t-il pas réalisé avec de la toxine de *perfringens* un infarctus hémorragique, une apoplexie de la base pulmonaire chez un lapin qui avait été préparé pour un infarctus de l'intestin ?

Nous n'avons pas repris l'expérimentation de ces faits. Mais ces notions que nous venons de donner, les constatations courantes dans les examens nécropsiques d'animaux morts par choc anaphylactique, indiquent bien qu'une réaction d'hypersensibilité peut donner des accidents pulmonaires :

Depuis l'apoplexie pulmonaire (Grégoire) à la simple congestion œdémateuse, manifestations tantôt suraiguës et bruyantes, tantôt à peine perceptibles, latentes, mais retrouvées anatomiquement.

On conçoit donc d'après ces données que certaines pneumopathies d'allure aiguë ou subaiguë puissent revêtir l'aspect aseptique, que d'autres au contraire soient septiques, favorisées par l'œdème et la congestion locale, foyer que toute causè d'infection peut surprendre et exploiter, pour donner naissance à des broncho-pneumonies ou à des abcès pulmonaires. Pourquoi n'admettrait-on pas la possibilité, non univoque, de lésions septiques secondaires à cette congestion œdémateuse, alors qu'en pathologie médicale il

est classique de décrire des œdèmes pulmonaires secondairement infectés ?

Nous demanderons au lecteur de bien vouloir se reporter :

— A l'observation I de ce travail, pour y trouver la certitude de lésions pulmonaires latentes, non décelées cliniquement lors des réactions d'hypersensibilité à l'infection ;

— A l'observation V, pour avoir un exemple de manifestation pulmonaire suraiguë du type œdémateux : les symptômes non spécifiquement respiratoires à première vue, leur survenue si précoce après l'intervention, associée à l'élévation thermique immédiate, nous ont poussé à classer cette observation dans les manifestations générales du syndrome malin post-opératoire, à prédominance respiratoire.

Enfin, un cas de mort en apparence inexplicquée, où l'autopsie montrera juste de la congestion des bases, va compléter la documentation clinique.

OBSERVATION XV. — Mme B... Louise, 49 ans, subit à la clinique chirurgicale de la Salpêtrière, par le Dr Thalheimer, une hystérectomie totale pour épithélioma cylindrique typique du corps utérin, le 6 mars 1936, sous-anesthésie rachidienne à la scurocaïne.

Elle avait reçu du 21 au 26 février respectivement 1/2, 3/4, 1, 1, 1, cm³ de propidon.

Le 4 mars une numération globulaire montrait :

Globules rouges.....	4.750.000
Globules blancs.....	12.800
Poly : neutro	58 %
éosino	2
Mono : grands	8
moyens.....	28
petits.....	4

Elle décédait le 11 mars, soit le cinquième jour après l'intervention, sans que la courbe thermique ait jamais dépassé 38°2.

L'autopsie a été pratiquée par le Dr Ivan Bertrand. En voici le compte rendu : « Rien d'anormal au niveau du petit bassin. Pas d'épanchement intra-péritonéal. Mort due à une congestion pulmonaire bilatérale surtout marquée à droite où existent de multiples adhérences pleuro-pulmonaires étendues. Cœur gras et distendu sans lésions valvulaires. »

Nous pensons être suivi sans peine dans notre interprétation : une température ne dépassant pas 38°2 ne nous paraît pas témoigner d'une congestion pulmonaire primitive et septique. Une telle température semble normale dans les jours qui suivent une hystérectomie totale, et nous sommes en droit de nous demander si cette congestion pulmonaire n'est pas une congestion de type aseptique, réaction secondaire à un état d'hypersensibilité dans l'ordre des faits que nous avons rapportés plus haut. La localisation aurait peut-être été favorisée par une séquelle pleurale antérieure (adhérences). La distension cardiaque serait consécutive à cette congestion bilatérale.

Nous ne faisons que proposer une telle explication ; mais il semble qu'elle s'accommode mieux des lois de pathologie générale, que celle fournie par la seule constatation d'un état congestif, apyrétique pourrait-on dire, devant lequel on ne peut se défendre d'une certaine incompréhension.

Manifestations viscérales diverses du type infarctus.

A l'infarcissement pulmonaire dont nous venons de dire l'existence possible, peuvent s'ajouter d'autres infarctus viscéraux au cours de réactions d'hypersensibilité en général, et à l'infection en particulier.

Nous empruntons au professeur R. Grégoire un exemple typique de cette association ; cette preuve expérimentale a été rapportée dans son article : Infarctus de l'intestin par choc d'intolérance (*Journal de Chirurgie*, t. 48, n° 3, sept. 1936).

« Gros lapin noir. Laparotomie médiane sous-anesthésie générale. Injection de 0,25 cm³ de toxine de colibacilles dans le bord adhérent de la dernière anse grêle à 10 cm. environ du cæcum.

« Le surlendemain le lapin meurt à 10 heures du matin sans avoir paru très touché la veille. A 10 h. 1/4, encore chaud, il est autopsié. On trouve :

1° Des suffusions sanguines nombreuses le long du bord adhérent de l'anse grêle injectée et aussi sur la partie correspondante du mésentère ;

2° Infarctus de tout le cæcum qui a pris une teinte violacée. Il n'y a pas d'hémorragie dans l'intérieur de l'intestin ;

3° Infarctus prononcé du lobe moyen du poumon droit et un tout petit du bord inférieur du poumon gauche. Cet infarctissement tranche d'autant plus que les poumons sont restés parfaitement roses, et qu'il n'existe aucune trace de stase *post-mortem* ».

Nous-même, comme nous le rapporterons plus loin, avons obtenu par deux injections intra-veineuses de culture microbienne, outre les phénomènes de vaso-dilatation diffuse, un infarctus localisé à une anse grêle, sur une lapine. Enfin nous rappelons que dans l'observation II de ce travail, on a observé à la fois hématomérose, infarctissement du grêle avec moelena, et hématurie.

Nous n'avons pas recueilli d'observations d'infarctus viscéraux autres, imputables à une réaction d'hypersensibilité à l'infection. Peut-être averti de telles éventualités pourra-t-on attribuer à sa cause exacte un accident hémorragique.

Certains accidents encéphaliques, œdémateux et hémorragiques en particulier, semblent bien eux aussi parfois être imputables à des réactions d'hypersensibilité. Dans ce cas l'infection, si l'on admet son rôle dans quelques réactions d'hypersensibilité, pourra avoir une part dans le déterminisme de ces accidents. Du moins est-ce sur la base de conceptions semblables qu'a été proposé un traitement désensibilisant au cours de l'hémorragie cérébrale (auto-hémothérapie).

Caractères respectifs des manifestations générales et des manifestations organiques.

Au terme de la description des manifestations cliniques des réactions d'hypersensibilité à l'infection, et après les avoir classées en manifestations générales à symptomatologie diffuse ou à prédominance symptomatique spéciale, et en manifestations locales organiques ou tissulaires, nous terminerons par une citation empruntée à Tzanck :

« Il faut étudier séparément les manifestations humorales et tissulaires de l'intolérance. Les manifestations humorales intéressent des automatismes généraux de l'organisme, d'où leur retentissement sur les organes, sur la vie végétative d'ensemble et leur traduction clinique par la fièvre, le frisson, le collapsus, l'inhibition des processus d'assimilation, l'état saburral ; d'où également l'évolution par crises, retentissant de façon très profonde mais aussi très momentanée sur l'état général.

« Les manifestations tissulaires au contraire intéressent surtout un organe donné : peau, foie, rein, poumon, cerveau. Elles se traduisent par une série de signes appartenant à la symptomatologie propre de l'organe lésé. Elles apparaissent sous forme de ces maladies que l'on a si longtemps considérées comme « essentielles. » Elles sont semblables à elles-mêmes quelle que soit leur cause : elles ont été considérées comme protopathiques ou a frigore. En fait ce caractère d'être identiques à elles-mêmes, avec la grande diversité des causes, elles le doivent à leur caractère réactionnel d'intolérance.

« Cette opposition entre les 2 ordres de faits généraux et organiques est schématique ; les phénomènes généraux se traduisent également par la souffrance des organes : la céphalée, le vomissement, l'arrêt du fonctionnement digestif... etc... ; inversement les troubles organiques des manifestations tissulaires ne vont pas sans retentir sur les humeurs,

sur le système neuro-végétatif, et même par leur intermédiaire sur d'autres organes qui secondairement entrent en scène.

« La division n'en est pas moins valable. Il serait même utile de discerner, sur un même organe, les signes de souffrance primitive, et les réactions locales liées à des troubles humoraux.

« La discrimination entre les 2 types de réaction d'intolérance n'est pas impossible selon nous, et peut se faire selon les conditions d'apparition des phénomènes.

« La *sensibilité humorale se manifeste d'emblée* : il en est ainsi pour le choc anaphylactique qui en est le prototype.

« La *sensibilité locale par contre, ne se manifeste qu'après une phase de préparation, véritable phase d'incubation*. Elle peut être réduite à quelques heures dans certains cas ; le plus souvent il existe un temps plus long avant l'apparition des premiers symptômes, et c'est précisément ce décalage entre l'introduction de l'agent nocif et l'apparition de la « maladie essentielle » qui rend parfois difficile de rapporter cet accident à sa cause.

« Nous insistons à dessein sur ce décalage qui appartient en propre aux intolérances organiques : il est susceptible de former une discrimination entre les manifestations locales des intolérances générales, et les intolérances organiques proprement dites.

« Notons que l'évolution générale des accidents locaux est aussi un peu particulière ; ils ne sont pas absolument critiques, comme les phénomènes humoraux, cependant leur évolution se fait par poussées en quelque sorte par à-coups ».

Conclusion.

Nous sommes heureux de pouvoir citer ce passage extrait de *Immunité, intolérance et biophylaxie*. Notre conception

et notre description des réactions d'hypersensibilité à l'infection en chirurgie, antérieure à la lecture de cet ouvrage, en ont été grandement affirmées. Nous les répartissions en effet, sauf exception, en *manifestations générales précoces*, et en *manifestations organiques retardées*. Rappelons enfin, du point de vue évolutif de ces manifestations, comme le fait Tzanck, que ces troubles lorsque le retentissement n'a pas été fatal, sont *susceptibles de disparaître complètement sans laisser de traces*.

*
* * *

Nous n'avons envisagé dans ce chapitre que les réactions d'hypersensibilité à l'infection survenant après l'acte opératoire.

En chirurgie, cependant, on peut observer de telles réactions après vaccinothérapie intempestive. Nous reprendrons ce point de vue lorsque nous étudierons la prévention contre de tels accidents.

D'autre part, il nous a paru probable que des accidents sans doute analogues pourraient se développer sous l'influence de la radiothérapie dans certains cas ; mais nous n'avons pas eu le temps encore de donner suite à cette dernière orientation de nos recherches.

CHAPITRE V

Le rôle du système neuro-végétatif dans les réactions d'hypersensibilité à l'infection. Essai de pathogénie.

Exposé des travaux antérieurs affirmant le rôle du système neuro-végétatif.
— Son rôle dans les réactions anaphylactiques, allergiques, hétéro-allergiques. — Essai de pathogénie. — Conclusion.

Exposé des travaux antérieurs affirmant le rôle du système neuro-végétatif.

Depuis les travaux de Reilly et de ses élèves, l'importance du système neuro-végétatif est reconnue chaque jour plus grande en pathologie générale.

Son rôle avait été entrevu dans l'évolution maligne de certaines maladies infectieuses, et en particulier de la scarlatine, par Trousseau (Leçons cliniques de l'Hôtel-Dieu).

V. Hutinel lui attribue également une part probable dans la genèse des syndromes malins d'origine infectieuse.

En 1923, Garreton, Santenoise et J. Tinel précisent le rôle du système neuro-végétatif au cours de l'anaphylaxie et des intoxications. Ils énoncent alors une véritable loi biologique générale, établissant les rapports intimes de l'équilibre vago-sympathique avec la sensibilité de l'organisme à toutes les actions toxiques quelles qu'elles soient qui portent sur le système nerveux, et dont l'action se montre en grande partie conditionnée par l'état d'hyperva-

gotonie : « l'hypervagotonie constitue la condition essentiellement favorable aux manifestations rapides, violentes et graves des actions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, comme toutes les intoxications à électivité nerveuse : l'hypervagotonie ou la sympathicotonie réalise au contraire les conditions les plus défavorables à ces réactions violentes. Elles créent l'insensibilité au choc. »

Ils caractérisent :

l'hypervagotonie au cours des chocs sériques, peptoniques, colloïdaux, nitritoïdes...

l'hypovagotonie ou la sympathicotonie dans les états d'insensibilité anaphylactique.

En effet, sur le chien, animal normalement vagotonique, le choc peptonique est considérablement diminué par injection hypovagotonisante d'atropine, accru au contraire par une injection hypervagotonisante de pilocarpine.

Sur le lapin, animal normalement réfractaire au choc et hypovagotonique habituel, l'injection de pilocarpine rend possible le déclenchement du choc peptonique.

Nous dirons plus loin la portée pratique que nous avons cru pouvoir donner aux constatations précédentes.

Mais c'est aux travaux de Reilly et de son école que l'on doit d'avoir à la fois précisé et élargi le sens de ces constatations en leur donnant par l'expérimentation longuement poursuivie leur véritable place dans le déterminisme des réactions d'hypersensibilité en général.

De l'analyse des lésions anatomo-pathologiques habituellement observées au cours des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, se dégage une impression d'uniformité, résidant en hyperémie des viscères et des muqueuses digestives, tuméfaction du tissu lymphoïde et en réaction du tissu réticulo-endothélial ; ces différentes lésions existent à des degrés variables et en associations diverses.

Cependant leur allure univoque est due pour Reilly à

leur cause commune et unique : l'intervention du système sympathique. Et cet auteur démontre son point de vue, avec E. Rivalier, A. Compagnon, R. Laplane et H. du Buit (sur la pathogénie de la dothiénentérie, *Annales de médecine*, février, mars et avril 1935).

Voici, d'ailleurs, quelques-uns des protocoles expérimentaux de leur travail leur permettant de conclure affirmativement au rôle du système neuro-végétatif dans la genèse de ces troubles anatomiques :

COBAYES 4/69, 4/70, 4/71. — Reçoivent le 26 mars au voisinage du nerf splanchnique gauche, le premier 1/500 cm³, les deux autres 1/1000 de centimètre cube d'une toxine diphtérique titrant 25 unités. Tous ces animaux sont trouvés morts le lendemain. Ils présentent à l'autopsie une nécrose hémorragique massive des parois de l'estomac et une congestion diffuse de l'intestin. Surrénalite hémorragique. Plèvres normales.

COBAYE 4/84. — Inoculation péri-splanchnique le 11 avril de 1/2000 de centimètre cube de la même toxine. Hématurie le lendemain. Mort le 13 avril. A l'autopsie, les 2/3 de l'intestin grêle sont remplis d'une sérosité hémorragique. Surrénalite hémorragique. Plèvres normales.

COBAYE 4/52. — Le 2 février, inoculation de 0,05 cm³ d'endotoxine paratyphique B au voisinage du splanchnique. Mort le lendemain. A l'autopsie, nécrose hémorragique diffuse des parois de l'estomac. Plaques de Peyer tuméfiées : la coupe de l'intestin laisse sourde un liquide séro-sanguinolent. Ganglions hypertrophiés et hémorragiques.

COBAYE 4/99. — Le 23 avril, inoculation de 0,001 milligramme de nicotine autour du splanchnique. L'animal succombe en deux heures. A l'autopsie, énormes lésions hémorragiques de l'estomac, de l'intestin grêle et du cæcum qui sont remplis de sang. Aucune autre altération viscérale.

COBAYE 4/94. — Le 17 avril, injection péri-splanchnique de 0,002 mgr. d'acétate de plomb. L'animal meurt dans la nuit. Son autopsie montre de multiples îlots de nécrose hémorragique sur l'estomac. Placards hémorragiques sur le gros intestin.

Et les auteurs concluent : « Une brusque altération du système sympathique abdominal par des poisons divers entraîne en quelques heures l'issue fatale au milieu des mêmes désordres. N'attribuons donc pas à la toxine typhoparatyphique une nocivité strictement spécifique ; son caractère de spécificité, elle le doit uniquement à la prédilection qu'elle affecte pour le système végétatif abdominal, sur lequel, élaborée dans les ganglions du mésentère, ou introduite dans la circulation de certains animaux, elle vient aussitôt se fixer. Mais les lésions digestives qui en résultent ne lui appartiennent pas en propre ; *elles ne sont que l'expression d'une atteinte du système sympathique, identique dans ses effets mais variée dans ses causes.*

Et quand nous disons atteinte du splanchnique, ce terme doit être pris dans son sens le plus général. Il faut savoir en effet qu'une *simple action physique* (électrisation prolongée du nerf par un courant faradique ou mieux striction par un fil de lin) *provoque en quelques heures toutes les lésions qui viennent d'être décrites.* »

Ainsi se trouve donc démontrée la relation directe entre l'atteinte du splanchnique et les lésions anatomiques relevées dans les réactions d'hypersensibilité.

Son rôle dans les réactions anaphylactiques, allergiques, hétéro-allergiques.

Mais Friedmann dans sa thèse (Paris, 1936) devait montrer en outre le rôle du système neuro-végétatif :

1° Dans le mécanisme des réactions anaphylactiques.

— Une injection péri-splanchnique dite préparante de 0,01 cm³ de sérum de cheval, suffit à tuer 1 cobaye avec des lésions de l'ordre de celles décrites plus haut.

— Cet animal se révélant trop sensible, Friedmann s'adressa au lapin ; néanmoins, de cette réaction il infère à la possibilité chez les animaux moins sensibles, d'une « sen-

sibilisation par imprégnation lente, obscure, du système neuro-végétatif », à la suite de l'injection préparante.

— De même une injection préparante et une injection déchaînante, toutes deux péri-splanchniques, suffisent à tuer le lapin, phénomène, dit Friedmann, qui exigeait ailleurs de multiples inoculations intra-veineuses ;

2° *Dans le mécanisme des réactions allergiques*, le même auteur déclanche sur le cobaye tuberculeux les mêmes phénomènes anatomiques et la mort par injection de dose minime de tuberculine au contact du splanchnique gauche. Nous en rapprocherons les résultats que nous avons obtenus chez des cobayes, sensibilisés par injections réitérées sous-cutanées de cultures microbiennes (streptocoques, colibacilles, staphylocoques), dont on provoquait la mort par injection péri-splanchnique de petites doses des mêmes cultures ;

3° *Dans le mécanisme des réactions hétéro-allergiques*, Friedmann provoque la mort, avec phénomènes hémorragiques marqués, de cobayes tuberculeux, par l'injection péri-splanchnique déclanchante de substances diverses non tuberculeuses (mélitine, tricophytine) ; montrant ainsi que « les phénomènes d'hétéro-allergie sont dus non pas à une réactivité des tissus, mais à une irritabilité du système neuro-végétatif lentement imprégné par les poisons du bacille tuberculeux, et qui le rend vulnérable à divers antigènes inoffensifs pour des organismes sains ».

4° *Dans le mécanisme des réactions du type Sanarelli Shwartzmann*, par les deux protocoles expérimentaux suivants :

COBAYE I, 370 gr. — Le 25 mai 1934 injection intra-cardiaque de 0,1 cm³ de filtrat de colibacille (culture de six jours, filtrée sur bougie 43). Le 26 mai, injection péri-splanchnique gauche de 0,1 cm³ du même filtrat dilué au 1/10^e. L'animal est trouvé mort le lendemain. A l'autopsie, gros placard de nécrose hémorragique sur l'estomac ; autour de ce placard, large zone

congestive, ecchymotique par places, occupant les deux faces de l'estomac, de chaque côté de la grande courbure. L'intestin grêle est congestionné par endroits, ainsi que le côlon ascendant. Les poumons, le foie sont congestionnés.

COBAYE 3 bis, 230 gr. — Reçoit le 29 mai au contact du splanchique gauche, 0,01 cm³ de filtrat de B. Coli. Trouvé mort le lendemain. A l'autopsie, placard considérable de nécrose hémorragique sur la face postérieure de l'estomac dont la fragilité est devenue telle que sa paroi se rompt lors de l'extériorisation. Autre placard de nécrose plus petit sur la face antérieure. Amas lymphoïdes tuméfiés sur le gros intestin. Congestion de l'intestin grêle. De ce protocole nous rapprocherons celui d'une de nos expériences rapportée page 148 de ce travail.

Son rôle dans l'établissement de l'immunité et de l'hypersensibilité.

Nous suivons encore E. Friedmann dans sa démonstration du rôle joué par le système neuro-végétatif dans la constitution de l'immunité.

Nous avons exposé au chapitre II de ce travail, les rapports de l'Immunité avec l'hypersensibilité à l'infection ; leur lien le plus étroit serait donc d'après Friedmann le système neuro-végétatif, dont la variabilité des réponses engendrerait soit l'immunité soit l'hypersensibilité.

L'auteur rappelle les travaux auxquels il a pris part sur cette importante question en collaboration avec J. Reilly, E. Rivalier, A. Compagnon, H. C. Pham et H. du Buit (*Annales de médecine*, février 1936).

En se basant sur l'étude des formes larvées de la fièvre typhoïde, voici quelles sont ses conclusions.

« Les réactions d'allergie qui, par leur violence même, aboutissent à la nécrose tissulaire sont cependant susceptibles, à un moindre degré, de provoquer une simple exagération de l'activité des cellules réticulaires, et partant, de jouer un rôle dans les phénomènes de l'immunité.

« Un exemple en est fourni par l'étude expérimentale

des formes larvées de la dothiënenthérie qui, du point de vue anatomique, se réduisent à une simple adénoïdite. Alors qu'aucun procédé de vaccination locale ou générale ne permet de protéger le lapin contre l'inoculation intra-ganglionnaire de bacilles parathyphiques B très virulents, il suffit dans la demi-heure qui suit l'inoculation, de faire passer le courant faradique faible pendant un temps très court dans le tronc du splanchnique pour obtenir régulièrement la survie de l'animal. Une telle pratique ne confère d'ailleurs pas au tissu réticulé le pouvoir de détruire rapidement les germes inoculés : des prélèvements en série du suc ganglionnaire montrent que les microbes persistent *in situ* pendant deux à trois jours, mais ils ne franchissent pas le relais lymphatique dans lequel ils ont été déposés. »

Notons un aspect intéressant des conclusions de Friedman : au cours de telles expériences, si, toutes choses égales, seule varie la durée de faradisation du splanchnique, les résultats seront très différents : en pareil cas l'électrisation ne modifie pas ou même précipite l'apparition de la septicémie : *l'excitation du système neuro-végétatif peut avoir l'influence la plus favorable ou la plus fâcheuse sur l'évolution ultérieure de l'infection.*

Enfin, Friedman achève de démontrer l'intervention du système neuro-végétatif dans le mécanisme de l'immunité spécifique : « L'injection de vaccin inopérante par voie sous-cutanée ou intra-veineuse, même à de très hautes doses, devient efficace si on la pratique au contact même du nerf splanchnique : la réaction inflammatoire précoce qui succède dès lors à une inoculation microbienne virulente est identique à celle que nous avons observée après une courte faradisation. »

Essai de pathogénie.

Que l'on admette une origine humorale ou tissulaire au mécanisme de l'immunité et de l'hypersensibilité, on voit

par ce qui précède l'intérêt primordial des acquisitions récemment faites quant au rôle du système neuro-végétatif.

Quelle est la filiation exacte des événements... quelle est leur succession... autant de questions qui ne comportent que des réponses incertaines. Quant aux fonctions exactes du système neuro-végétatif, elles ne semblent pas encore totalement connues. Toutefois ce que nous en avons montré, d'après les résultats sûrs d'expérimentation, permet de tenter une explication pathogénique aux manifestations de l'hypermotilité à l'infection.

LES TROUBLES THERMIQUES semblent, lorsqu'ils revêtent cette intensité et cette brusquerie apparemment inexplicables, être en relation avec la perturbation d'un mécanisme régulateur dont l'atteinte entraîne une réponse désordonnée.

Si l'on admet, comme la majorité des auteurs, le centre thermique principal dans le plancher de III^e ventricule, au niveau du tuber cinereum, on pourra invoquer l'influence d'un trouble neuro-végétatif. Salmon, en 1936, écrit : « les propriétés thermo-régulatrices des noyaux tubériens sont attribuables en toute probabilité à la nature végétative de ces noyaux. Leur structure ganglionnaire, leur abondance de fibres amyéliniques, leurs connexions avec les ganglions sympathiques médullaires, l'action vaso-constrictive de leurs extraits, assimilable à celle de l'adrénaline, parlent en faveur de la nature sympathique des noyaux susdits. »

On est d'ailleurs tenté de rapprocher ces troubles thermiques de certains cas de syndrome « pâleur et hyperthermie ». MM. Alajouanine et Jean Quénu dans une communication à l'Académie de Chirurgie en 1937 à propos d'un cas de syndrome pâleur-hyperthermie, supposaient « l'hyperthermie exagérée et si rapide dans son développement en relation très probable avec l'imbibition séreuse et le trouble vasculaire de la région tubérienne. »

Mlle Ladet dans son excellente étude du syndrome malin au cours des toxi-infections (thèse Paris, 1937) écrit à ce propos : « Il est certain que ce mécanisme régulateur nerveux ne garde pas un rôle exclusif et qu'interviennent sans doute des composants chimiques, des actions hormonales (thyroïde, surrénale), des troubles du métabolisme aqueux. Mais tous ces phénomènes ne sont-ils pas en connexion étroite avec le système neuro-végétatif, et en partie liés à ses impulsions ? »

LES TROUBLES RESPIRATOIRES. — Là encore le rôle du système neuro-végétatif semble indubitable, associant à des degrés divers les lésions habituellement constatées, telles que la vaso-dilatation généralisée brutale, l'exsudation séreuse et l'infiltration du parenchyme pulmonaire.

De ce dernier élément Villaret, Justin-Bezançon, Delorme et Bardin disent : « L'infiltration hémorragique du parenchyme pulmonaire est surtout l'effet d'une brusque vaso-dilatation capillaire d'origine nerveuse réflexe, dans un territoire limité suivie d'érythro-diapédèse. » L'interprétation de tels faits est limitée, mais ces auteurs n'avaient en vue que les phénomènes emboliques et démontraient le rôle de l'irritation des parois vasculaires dans le déterminisme de l'infarctus. La fréquence dans toutes les réactions anaphylactoïdes tant cliniques qu'expérimentales, de ces troubles pulmonaires, leur analogie, la constance des phénomènes vasculaires qui en font le substratum le plus net, conduisent sans doute possible, à homologuer les troubles respiratoires à tous les autres troubles, abdominaux en particulier. Nous avons dit et démontré leur origine neuro-végétative.

La dyspnée sine materia, l'œdème pulmonaire, les infarctus pulmonaires ont donc une origine neuro-végétative.

La dyspnée sine materia d'origine nerveuse est attribuée

à une cause bulbaire. Il existe un centre respiratoire végétatif à cet étage du névraxe.

Toutefois nous n'avons pas encore épuisé les ressources pathogéniques des acquisitions biologiques récentes.

Le travail de P. de Boissezon sur le rôle du poumon dans l'immunisation (1936) nous apprend que les injections sous-cutanées d'antigènes variés déterminent régulièrement un état inflammatoire, non seulement dans le tissu conjonctif sous-cutané au lieu de l'injection, mais aussi dans le poumon. Le processus d'élimination par voie bronchique des produits de déchet de l'antigène, la similitude des modifications histologiques pulmonaires observées après l'injection de ces diverses substances étrangères, indiquent le caractère général des réactions tissulaires constatées au cours de l'établissement de l'immunité. Les résultats expérimentaux montrent avec une remarquable concordance que les cellules du système histiocytaire pulmonaire jouent comme celles de la rate et du foie, un rôle important dans le déterminisme de l'immunisation.

L'auteur écrit en outre : « les faits que j'ai observés : élimination pulmonaire des déchets de l'antigène, infiltration inflammatoire du parenchyme pulmonaire, éosinophilie et bronchite, sont à rapprocher des réactions du poumon que l'on observe dans l'anaphylaxie et dans l'asthme, eux-mêmes en rapport avec la sensibilisation à certaines substances toxiques ».

Or, Friedmann a pu montrer la part du système neuro-végétatif dans les modifications histologiques observées dans les ganglions où il a inoculé le bacille typhique para B. Il obtient de telles lésions par l'excitation électrique du splanchnique. Et l'on est frappé de la similitude des réactions qu'il indique et de celles observées par de Boissezon : réaction précoce du tissu lymphoïde consistant surtout en une tuméfaction des cellules réticulaires, un afflux de polynucléaires, puis plus tard en une transformation des cel-

lules histiocytaires en fibrocytes, permettant l'isolement puis l'encapsulation du foyer ; les lésions plus avancées, telles que stase vasculaire, œdème, hémorragies, altérations des endothéliums, sont obtenues par faradisation plus prolongée du splanchnique.

Cette élimination par les voies respiratoires de l'antigène, les phénomènes qui l'accompagnent donnent la raison des troubles respiratoires septiques et aseptiques.

Le rôle des polypeptides mis en évidence par Pierre Duval, Léon Binet et Cl. Olivier procède également d'une réaction hyperergique.

La place des infections descendantes, des perturbations mécaniques se fait plus petite dans la pathogénie des troubles respiratoires. On ne saurait cependant la nier.

LES TROUBLES CIRCULATOIRES. — Tous ceux que nous avons montrés, cliniquement et expérimentalement, nous paraissent évidemment liés à des perturbations du système neuro-végétatif. N'avons-nous pas rapporté l'obtention de tels troubles par Reilly et ses collaborateurs par la simple irritation du splanchnique ?

S'il s'agit de collapsus périphérique intense et généralisé le rôle des vaso-moteurs est évident : la résection du nerf splanchnique provoque une vaso-dilatation considérable avec effondrement tensionnel.

S'il s'agit d'infarctus viscéraux, comme l'a montré le Professeur R. Grégoire, il peut y avoir sous l'influence d'un choc toxique, infectieux ou anaphylactique une véritable asystolie du cœur périphérique (notion admise par Laubry et Tzanck). La stagnation veineuse périphérique entraîne le collapsus tensionnel. D'autre part les capillaires distendus à l'excès éclatent par places, d'où l'aspect infarci et les hémorragies interstitielles.

Les mêmes lésions n'ont-elles pas été obtenues par Reilly

et ses collaborateurs par atteinte variée du système neuro-végétatif ?

Les hémorragies enfin, que l'on peut rapprocher de ces troubles circulatoires, relèvent aussi des troubles neuro-végétatifs. L'expérimentation nous l'a prouvé. Sans doute n'y a-t-il pas seulement stase périphérique et éclatement des capillaires, mais comme l'a montré R. Laplane, atteinte double du système neuro-végétatif : tant dans sa fonction vaso-motrice que dans sa fonction trophique sur l'endothélium des vaisseaux provoquant l'endothéliite hyperplasante ou nécrosante des vaisseaux, indispensable à l'érythrodiapédèse, à l'infiltration sanguine génératrice d'hémorragies.

Comme l'ont montré R. Kourilsky, M. Guillot et Ong Sian Gwan cette intervention du système neuro-végétatif n'est pas implicable, comme ils l'avaient pensé, au rôle intermédiaire de substances chimiques définies, intervenant normalement dans le fonctionnement de ce système et libérées brusquement en grandes quantités, provoquant alors l'hémorragie. Elle n'était pas explicable non plus comme on l'avait cru par une action intermédiaire de l'acétylcholine ou de l'histamine.

Les manifestations nerveuses enfin sont également sous la dépendance de troubles vaso-moteurs ; vaso-dilatation avec stase et œdème cérébral dont l'origine serait due à l'atteinte neuro-végétative.

Du moins cette supposition est-elle corroborée par les constatations nécropsiques de Mlle Ladet au cours des syndromes malins des toxi-infections. Et c'est elle qui nous propose cette pathogénie univoque neuro-végétative des troubles observés dans ces syndromes malins. L'auteur s'appuie sur certaines suggestions du rapport de MM. Alajouanine et Thurel à la réunion neurologique internationale de 1936.

Conclusion.

En résumé, la prédominance des lésions d'hyperémie active et d'hyperplasie lymphoïde et réticulo-endothéliale nous autorise à attribuer bon nombre des réactions d'hyper-sensibilité à l'infection à une atteinte neuro-végétative. Expérimentalement, en effet, cette atteinte reproduit les mêmes désordres anatomiques.

Bien des inconnues demeurent encore cependant et avec Mlle Ladet nous concluerons : « Il reste à savoir comment le système sympathique est touché, directement par la toxine microbienne dans les syndromes malins infectieux, directement par un ébranlement dans les syndromes malins non infectieux, ou indirectement par l'intermédiaire de modifications humorales. Toute réponse à cette question est bien prématurée. Il semble toutefois qu'un intermédiaire ne soit pas toujours indispensable si l'on tient compte des faits expérimentaux. »

CHAPITRE VI

Prévention et traitement.

Principes de la prévention. — Tests d'hypervagotonie : le réflexe oculo-cardiaque ; l'épreuve de Danielopolu à l'atropine. — Test de sensibilisation : l'intradermo-réaction. — Conclusion. — Traitement.

Principes.

Ayant donné des arguments cliniques et expérimentaux à l'appui de notre hypothèse, nous pouvons envisager maintenant les réactions d'hypersensibilité à l'infection comme des phénomènes anaphylactoïdes.

Ainsi la déconvenue du chirurgien qui a assisté impuissant à de tels accidents post-opératoires inattendus doit-elle le conduire à les redouter et à les prévenir.

Et nous pensons qu'au lieu de le dérouter, cette façon d'envisager la raison de ces accidents peut lui en faire dépister avantageusement l'éventualité.

Là où seule l'infection patente avait pu paraître en cause nous savons maintenant la part de l'infection latente, et surtout le rôle du « terrain ».

Comme les accidents anaphylactiques en effet, ces réactions d'hypersensibilité à l'infection surviendront chez des sujets préparés ; *hypersensibilité naturelle* ou *acquise d'ailleurs*.

M. Louis Bazy a proposé le premier en chirurgie (Société de chirurgie, 1919, p. 468) de dépister l'état d'hypersensibi-

lité à l'infection par la pratique de l'intradermo-réaction à l'aide d'un vaccin ; c'était déjà vouloir appliquer les données des constatations enregistrées par les biologistes au cours de l'étude de l'anaphylaxie.

Depuis lors des auteurs nombreux ont tenté de préciser les caractères physiopathologiques des terrains capables d'hypersensibilité. En particulier Garrelon, Santenoise et J. Tinel (*Presse Médicale*, 7 avril 1923), ont dénoncé l'hypervagotonie comme agent d'hypersensibilité.

Nous avons donné plus haut les conclusions de ces auteurs : « L'hypervagotonie constitue la condition essentiellement favorable aux manifestations rapides, violentes et graves des actions anaphylactiques ou anaphylactoïdes... »

Cette hypervagotonie peut être spontanée ou artificielle, durable ou passagère. Elle peut résulter d'une circonstance physiologique naturelle (hypervagotonie pré-menstruelle). Elle peut être réalisé par un agent pharmacodynamique. Elle peut enfin être provoquée par l'intoxication elle-même qui crée ainsi à la fois la cause toxique et les conditions favorables à sa manifestation.

Du point de vue expérimental, les auteurs ont encore démontré que si l'état antérieur du tonus semble conditionner la manifestation des chocs, inversement le choc exerce à son tour des modifications profondes sur l'équilibre vago-sympathique. Et à l'étude du terrain en fonction du système neuro-végétatif Garrelon, Santenoise et J. Tinel donnent les cinq conclusions suivantes :

1^o L'injection de peptone ou de toxiques à doses moyennes est suivie ; immédiatement d'une exagération du *tonus organo-végétatif* existant au moment de l'injection :

la vagotonie préalable s'exagère,
ou la sympathicotonie préalable s'exagère.

2^o Au bout d'un temps variable selon la dose injectée et la susceptibilité du sujet, le *tonus antérieur* est inversé :

Une sympathicotonie relative succède à la vagotonie et vice versa. C'est la phase d'inversion.

3° Le retour à l'état antérieur est d'autant plus rapide que le choc a été plus violent et plus court ;

4° Pendant la phase d'hypervagotonie qui accompagne le choc, une *deuxième injection déclanche un nouveau choc*.

Pendant la phase de sympathicotonie qui *succède*, une *deuxième injection ne donne rien*.

Quand la sympathicotonie a disparu et qu'il y a retour à l'état antérieur, *une nouvelle injection déclanche un nouveau choc* ;

5° Chez un animal sympathicotonique au contraire et réfractaire au choc, la période réactionnelle de vagotonie permet à une nouvelle injection de provoquer cette fois un choc manifeste.

Nous avons vu dans le chapitre précédent comment a été prouvé depuis, le rôle du système neuro-végétatif.

Il semblait donc logique afin de prévenir les réactions d'hypersensibilité, de dépister les terrains spéciaux, hypervagotoniques en particulier.

Tests d'hypervagotonie.

J. Tinel insiste non seulement sur le caractère constitutionnel, congénital ou héréditaire de certains de ces états, mais aussi sur leur caractère acquis dans certains cas.

Certains facteurs jouent alors un rôle dans l'acquisition de ces déséquilibres neuro-végétatifs.

Outre les modifications préparantes provoquées par les substances dites anaphylactisantes quelles qu'elles soient (nous avons vu la part des infections microbiennes) d'autres facteurs peuvent être en cause.

Tinel insiste sur les processus psychologiques et tout particulièrement sur l'émotion : « Sous toutes ses formes,

qu'il s'agisse d'émotion-choc ou d'émotion prolongée..... elle pourrait même agir par la création de divers réflexes conditionnels; mais ses réactions physiologiques sont infiniment plus importantes encore. »

Par l'intermédiaire du système neuro-végétatif elle peut donner des troubles organiques multiples, lesquels retentissent à leur tour de façon profonde et très souvent durable sur le système végétatif tout entier.

Ajoutons les facteurs humoraux auto-toxiques, petites insuffisances rénales, hépatiques; intoxication intestinale, diathèse neuro-arthritique; les facteurs glandulaires, et parmi les plus évidents les affections thyroïdiennes, la puberté, le cycle menstruel.

Ce sont là autant de raisons qui par leur discrétion habituelle doivent nous faire rechercher avant l'intervention la susceptibilité vagale des malades.

Cliniquement, selon Eppinger et Hess, on peut caractériser la vagotonie par : la tendance naturelle à la bradycardie et à l'hypotension artérielle; l'arythmie respiratoire, l'hypertonie gastrique et intestinale; la sialorrhée, l'hyperridrose; le myosis; les extrémités sont fréquemment moites et cyanosées.

L'hypervagotonique est moins coléreux et moins actif que le sympathicotonique, mais son activité est plus régulière, plus réfléchie; son sommeil plus profond. C'est souvent un hyper-génital. Il est prédisposé au mal de mer, au vertige. Parmi les hypervagotoniques notoires, il est habituel de ranger l'asthmatique, le migraineux; le malade qui passe alternativement par des crises d'anxiété et de dépression mélancolique.

La sensibilité vagale est exagérée chez les sujets ayant subi un et surtout plusieurs traitements par sérothérapie.

L'hypervagotonie est reconnue très marquée chez les *épileptiques* et les *maniaques*.

D'autre part, le tonus vagal subit des variations avec les

conditions physiologiques où se trouve le sujet. Il est exagéré à jeun, pendant le sommeil, immédiatement après les règles, au début de la grossesse, et aussitôt après l'accouchement, chez les êtres à génitalité non satisfaite.

Ce ne sont là que des éléments d'appréciation délicate, mais qui peuvent cependant au cours de l'examen du malade être relevés en quelques secondes en s'aidant d'un interrogatoire orienté à cet effet.

Il suffira cependant pour montrer la difficulté de cette recherche de signaler des hypervagotonies relatives par diminution de la fonction du système antagoniste ; de rappeler l'existence d'amphotonies, et enfin d'insister sur les tonies partielles ou localisées d'un organe, de différents appareils ou territoires végétatifs, sans qu'on puisse en dégager des manifestations générales capables de nous en avertir.

Ces réserves étant formulées, nous croyons que deux examens peuvent, malgré ces causes d'erreur, donner quand ils sont positifs des renseignements de valeur.

Il s'agit : 1^o de la recherche du réflexe oculo-cardiaque
R. O.-C.

2^o de l'épreuve à l'atropine de Danielopolu.

Le Réflexe oculo-cardiaque, ou R. O.-C., consiste en une bradycardie transitoire lors de la compression des globes oculaires. Il y a hypervagotonie si le ralentissement du pouls est intense.

Du point de vue pathogénique il s'agit vraisemblablement d'une stimulation vagale, d'une hypertonie momentanée des centres pneumogastriques répondant à une excitation de la branche ophtalmique de Willis du trijumeau.

La recherche de ce réflexe doit comporter une compression forte des globes oculaires rapidement progressive et courte, ne dépassant pas dix à quinze secondes au plus ; elle doit se faire en dehors des périodes digestives.

Le R. O.-C. est positif lorsque le ralentissement du pouls est net ; on rapporte habituellement à la minute les chiffres notés au cours de l'observation de dix à quinze secondes. L'observateur expérimenté peut en outre apprécier en plus des données numériques le degré de compression nécessaire pour amener un ralentissement du pouls.

D'autre part, le laps de temps séparant le début de la compression du début du ralentissement du pouls est d'autant plus faible que l'hypervagotonie est plus accentuée.

Parfois le pouls peut être suspendu pendant quelques secondes. Il est alors prudent d'arrêter la compression, afin d'éviter une syncope possible.

Cette épreuve n'a de valeur que lorsqu'elle donne des réponses positives.

Lorsqu'elle est négative, elle ne peut suffire à elle seule à nier l'existence d'une hypervagotonie vagale. Nous avons souvent pratiqué cette recherche, et dans deux de nos observations où l'opérée est morte soit avec des signes de malignité diffuse post-opératoire, soit avec des signes de péritonite secondaire, nous avons trouvé comme résultat :

Pour la première (obs. VIII) une pression de dix secondes fait tomber le pouls de 60 à 52 à la minute.

Pour la seconde (obs. XII) une pression de dix secondes fait tomber le pouls de 70 à 56 à la minute.

L'épreuve à l'atropine de Danielopolu semble comme l'indique Tincl l'épreuve la plus fidèle dans ses résultats.

Son principe est le suivant : paralyser totalement le pneumogastrique par injections répétées intra-veineuses d'atropine. La fréquence du pouls après les injections est plus grande qu'avant. La différence mesure le tonus vagal, lequel varie normalement, dit Tincl, de 44 à 56. Au-dessus de ce chiffre par conséquent, il y a hypervagotonie.

En pratique cette épreuve doit elle aussi être faite en dehors des périodes digestives.

Après avoir noté le pouls du malade, on injecte dans une veine 1/2 mgr. de sulfate d'atropine. Cette première injection peut amener un léger ralentissement du pouls. Plus habituellement l'accélération est de suite appréciable ; on note alors la nouvelle fréquence, et par quelques mouvements que l'on demande au malade de faire (s'asseoir 4 ou 5 fois de suite rapidement), on cherche si l'accélération du pouls est alors plus grande. Si l'accélération s'est accrue on réinjecte 1/2 milligramme de sulfate d'atropine intraveineux.

On renouvelle ces différents temps de l'épreuve jusqu'à ce que le pouls ne soit plus accéléré du tout par l'action des mouvements ajoutée à celle de l'atropine.

On dit alors que le vague est paralysé, le chiffre d'accélération maxima mesure le tonus sympathique. La différence entre ce chiffre terminal et le chiffre initial mesure le tonus vagal.

Nous n'avons jamais eu à injecter plus de 2 mm. 5 de sulfate d'atropine intra-veineux, sans observer d'ailleurs aucun incident autre qu'un peu de sécheresse de la bouche. Ainsi cette épreuve pratiquée chez notre malade de l'observation XIII, morte ultérieurement de péritonite, donnait les chiffres suivants :

- fréquence du pouls initial : 60 ;
- fréquence du pouls après blocage du vague par 2 milligr. de sulfate d'atropine, en 4 injections intraveineuses, en l'espace de 5 minutes environ : 136 ;
- tonus vagal : $136 - 60 = 76$.

soit comparativement aux chiffres normaux admis : 20 au-dessus du chiffre normal extrême : 44 à 56.

Chez la malade de l'observation VIII, les chiffres extrêmes étaient de 130 et 60, soit un tonus vagal exagéré de 70.

Précisons enfin que les chiffres recueillis pour le tonus vagal doivent être comparés à ceux du tonus sympathique,

puisque'il y a interdépendance des deux systèmes, fonctionnant un peu à la manière des deux plateaux d'une balance.

C'est ainsi que à l'hypervagotonie dont le taux est compris entre 70 et 80, correspond un tonus sympathique de 116 à 128, c'est-à-dire sensiblement normal.

Signalons dans certains cas la possibilité d'amphotonie. Le tonus vagal varie alors de 72 à 98, alors que le tonus sympathique varie de 140 à 150.

Tels sont les tests d'exploration du tonus vagal qui nous ont paru d'un emploi facile, d'une certaine rigueur aussi, au dire d'auteurs tels que Tinel, et dont les indications comme le montrent certaines de nos observations n'ont pas été trompeuses.

Nous pensons donc que chez de tels malades à hypervagotonie marquée, l'intervention devra être sinon différée, du moins être pratiquée après désensibilisation, et sous la protection de sédatifs nerveux, du vague en particulier. Nous reviendrons de façon plus détaillée sur ce point un peu plus loin.

Test de sensibilisation : intra-dermo-réaction.

En dehors même des cas d'hypervagotonie accusée, nous croyons possible la sensibilisation à l'infection de certains malades. C'est ce qu'a démontré M. Louis Bazy, et c'est aussi la raison pour laquelle il a préconisé l'emploi, dans le bilan pré-opératoire des malades, de l'intra-dermo-réaction à l'aide d'un vaccin : ainsi ayant la preuve par des examens systématiques que le germe le plus fréquemment en cause dans l'appendicite aiguë était le colibacille, M. Louis Bazy, à l'aide des différentes races de colibacilles recueillis, prépare un vaccin et pratique des intra-dermo-réactions aux malades atteints d'appendicite aiguë : « Les uns ne présentent autour de la piqûre qu'une rougeur vague et limitée,

et l'on peut dire que la réaction est négative. D'autres au contraire réagissent positivement et de manière plus ou moins intense. Le lieu de la piqûre s'entoure d'une zone parfois fort étendue, zone rouge violacée, d'où partent dans certains cas des traînées de lymphangite, aboutissant à des ganglions augmentés de volume. On ne peut manquer d'être frappé de semblables différences dans la manière de réagir des divers individus et l'on peut bien supposer qu'un malade qui est capable de présenter, autour du point où l'on injecte dans la peau une dose connue de bacilles morts, une réaction aussi intense que celle que nous venons de signaler, se défendra probablement fort mal contre des germes vivants, libérés par une opération qui à elle seule amène un fléchissement notable de la résistance organique. »

Lambret, de Lille, préconisait d'ailleurs une technique analogue dans l'examen pré-opératoire des malades atteints d'affections gastriques ; cet auteur ne pratiquait la vaccination pré-opératoire que chez les malades à intra-dermos positives, répétant la vaccination jusqu'à disparition de la réaction cutanée (Société de Chirurgie, juin 1923, n° 12, p. 926).

L'intra-dermo-réaction sera pratiquée à l'aide d'un vaccin, dans une région éloignée du foyer infectieux supposé ; une injection intra-dermique de sérum physiologique sera pratiquée en même temps à titre de témoin.

La réaction sera lue dans l'heure qui suit l'injection, car elle peut être très précoce, prenant alors un caractère ortié ; le plus souvent c'est le lendemain qu'on lira l'intra-dermo-réaction ; depuis la seule trace de la piqûre jusqu'à la réaction papuleuse, hémorragique avec réaction lymphangitique de voisinage, en passant par la réaction érythémateuse ou à peine papuleuse, tout peut s'observer.

Sans doute un point reste-t-il délicat dans l'interprétation

des résultats : à partir de quelle modification cutanée la réaction est-elle positive ?

Nous pensons que l'érythème seul n'est pas significatif, sauf peut-être s'il est très étendu.

La réaction érythémato-papuleuse est plus probante ; est-elle positive seulement à partir d'un certain nombre de millimètres ? nous ne le croyons pas. Dès qu'il y a papule érythémateuse, la réaction est positive ; l'étendue, les réactions hémorragiques et lymphangitiques à la périphérie en signifient l'intensité. Donc qu'elle soit d'une pièce de 0 fr. 50 ou de 20 fr. les dimensions de la papule réactionnelle ne représentent que des variations dans l'intensité de l'hypersensibilité ; l'aléa opératoire suivra sans doute des variations parallèles, aussi comme nous le préciserons, la vaccination pré-opératoire seulement indiquée par une réaction positive ne devra être interrompue qu'après sa négativation.

Un éclaircissement nous paraît cependant devoir être donné, au sujet de l'interprétation des réactions positives. D'une part elles peuvent être dues à des foyers infectieux autres que ceux visés par l'exploration ; ce n'est pas là une cause d'erreur. Il y a quand même hypersensibilité. Il n'y a erreur que sur l'origine. C'est un fait accessoire. Ce qui importe, c'est de déceler l'hypersensibilité.

D'autre part, comme le dit notre maître A. Sézary (Société de Dermatologie, séance du 10 janvier 1935), il y a des cas où elle indique une réceptivité complète, c'est-à-dire l'absence de tout processus de défense de l'organisme. Tel est le cas de la réaction de Schick, qui indique que le sujet est capable de contracter la diphtérie, se trouve sans défense contre elle et mérite donc d'être soumis à une immunisation par l'anatoxine. La réaction de Dick, dans la scarlatine, peut être interprétée de la même façon, encore qu'elle utilise comme antigène le streptocoque, qui n'est peut-être pas l'agent pathogène de la maladie. Dans ces cas où l'organisme n'a subi aucun contact antérieur avec le virus et ne peut

avoir esquissé aucune espèce de réaction de défense, la signification des tests cutanés est nette : *c'est la réceptivité totale*.

Mais dans beaucoup d'autres circonstances, en particulier dans les infections subaiguës et chroniques, la signification de ces tests est bien différente. Ils ne donnent en effet de résultat positif que chez les sujets qui ont déjà été atteints de la maladie. Tel est le cas de la tuberculose où, contrairement à ce que nous avons vu plus haut, l'absence de réaction indique, dans la règle, l'absence de tout contact avec le bacille de Koch, et où l'existence d'une réaction montre que l'organisme a déjà été aux prises d'une façon latente ou non, avec l'agent pathogène, a donc esquissé une défense qui consiste, non dans l'immunité, mais dans une hypersensibilité.

Les réactions aux tests cutanés ont donc une signification différente selon qu'elles sont premières ou secondes.

Ces considérations de M. Sézary et les caractères propres qu'il cherche à définir pour ces deux modes de réactions positives sont du plus haut intérêt dogmatique.

D'un point de vue chirurgical, on peut simplifier la signification des réactions.

Toute intra-dermo-réaction positive doit être considérée comme un test d'hypersensibilité à l'antigène en cause. On devra donc désensibiliser le malade.

Ne signifie-t-elle qu'une *réceptivité totale* ? la vaccinothérapie au lieu de désensibiliser risque de mettre en action les processus de défense naturelle de l'organisme ; au surplus donc ce distinguo a pour nous peu d'intérêt pratique. D'autant que la réceptivité totale, en raison de l'asepsie chirurgicale, n'aurait pas à être satisfaite.

Nous avons donc montré l'intérêt de l'étude complète pré-opératoire des malades.

Conclusion.

Outre les examens habituels, tels que dosage d'urée sanguine, taux de la glycémie, recherche du sucre et de l'albumine dans les urines, prise de la tension artérielle ; examen stéthacoustique et radiologique de l'appareil cardio-pulmonaire, temps de saignement et de coagulation, *formule sanguine*, dont le taux leucocytaire aura une grande importance, nous voyons l'utilité de la pratique de tests — soit d'hypersensibilité à l'infection (intra-dermo-réaction — comme on a pu le voir cette recherche a été pratiquée dans la plupart de nos observations) — soit de tests mettant en évidence l'hypersensibilité en général — c'est-à-dire l'hypervagotonie (réflexe oculo-cardiaque, épreuve de Dianelopolu), comportement général du malade, hérédité, petites insuffisances viscérales, tous éléments dont nous connaissons le rôle dans la genèse de l'hypervagotonie).

Nous pouvons envisager maintenant la conduite à tenir dans les diverses circonstances qui peuvent se présenter.

En présence d'une intra-dermo-réaction positive, on doit vacciner le malade, refaire une intra-dermo-réaction de contrôle quelques jours après la vaccination ; et si elle est encore partiellement positive, reprendre une deuxième vaccination qui suffira en général à amener la disparition de l'hypersensibilité. Dans le chapitre suivant nous exposerons plus amplement cette question de la vaccination pré-opératoire.

En présence d'un état d'hypervagotonie prononcé, l'opéré devra être soumis à un traitement continu de plusieurs jours par l'atropine et l'adrénaline à doses variables selon le degré d'hypervagotonie constaté. De même sera utile l'influence prolongée quelques jours de la morphine.

Traitement.

En présence de réactions d'hypersensibilité à l'infection, la thérapeutique des accidents généraux diffus devra s'inspirer de la notion pathogénique que nous avons mise en évidence :

- neutralisation de l'action vagale ;
- excitation de l'action sympathique.

Aussi seront indiquées : les injections *intra-veineuses* de sulfate d'atropine, à haute dose, 2 et 3 mgr., plus même si les accidents sont immédiatement alarmants ;

— Les injections sous-cutanées d'adrénaline en ampoules de 1 cm³ titrées au 1/4 de mgr., ou de chlorhydrate d'éphédrine en solution à 5 %, comme le préconise Bardin dans le traitement des embolies pulmonaires.

— le goutte à goutte rectal glucosé bicarbonaté ;

— les injections intra-veineuses de sérum glucosé hypertonique à 30 %, excellente médication antichoc. Et selon la prédominance de telle ou telle manifestation on pourra associer l'ouabaïne, la morphine à de très fortes doses (nous avons eu l'impression de sauver notre malade de l'observation V par des injections associées d'atropine, d'ouabaïne et de morphine).

Et si les manifestations du syndrome malin post-opératoire ne sont plus seulement générales ou à prédominance respiratoire ou cardio-vasculaire, mais consistent en manifestations organiques, le même traitement sera indiqué en y associant la thérapeutique propre aux affections habituelles des organes en cause.

C'est-à-dire que le traitement ne différera un peu que pour les manifestations telles que la péritonite secondaire, où, comme l'ont montré A. Gosset et P. Funck-Brentano, la sérothérapie spécifique a pu donner de bons résultats.

Mais quelle que soit la manifestation organique, péritonéale, pulmonaire, digestive, encéphalique, on peut se demander si l'auto-hémothérapie ne pourrait pas avoir un effet favorable. Nous n'en avons pas l'expérience, mais du moins peut-on le penser, en particulier à la suite des travaux de J. Bouché et A. Hustin, de Bruxelles, sur les phlegmons allergiques (*Journal de Chirurgie*, t. XVII, p. 435). Ces auteurs obtenaient en quelques jours la guérison de phlegmons interminables dans leur évolution et dus à des phénomènes allergiques,

En 1926, P. König avait déjà préconisé l'auto-hémothérapie dans le traitement des complications pulmonaires ; et Gosset et Thalheimer dans le tome II du *Bulletin de la Société de Chirurgie*, en 1926, disent avoir eu des résultats encourageants par cette méthode qu'ils attribuent à Vorschüts et Fraser, dans le traitement des complications pulmonaires post-opératoires (attribuée par Wolfsohn de Berlin à Gegenwart).

Pour notre part, nous croyons que l'efficacité d'un tel traitement serait surtout possible sur celles des complications pulmonaires post-opératoires imputables à des phénomènes d'hypersensibilité en général, à l'infection en particulier. Comme on peut le voir, les ressources thérapeutiques sont d'ordre pathogénique. Pourquoi ne pourrait-on fonder sur elles des espoirs de guérisons telles qu'en ont obtenu Grégoire et Couvelaire dans certains infarctus viscéraux ?

CHAPITRE VII

Hypersensibilité à l'infection et vaccinothérapie.

Vaccinothérapie curative. — Définition de la vaccinothérapie. — Conception allergique des effets de la bactériothérapie. — Le double effet de la bactériothérapie. — Vaccinothérapie préventive. — Son double effet. — Ses indications. — Conclusion.

Vaccinothérapie curative.

Depuis les travaux de P. Teissier, J. Reilly et E. Rivalier sur le mode d'action de la vaccinothérapie spécifique, démontrant, comme nous l'avons rapporté (chap. VI), le rôle du système neuro-végétatif dans le mécanisme de l'immunité comme dans celui de l'hypersensibilité, on s'accorde à retrouver dans les effets de la vaccinothérapie un mécanisme analogue à celui de l'anaphylaxie.

Cependant depuis bien des années auparavant, notre maître Louis Bazy avait insisté sur une conception analogue de la vaccinothérapie, en attribuant les effets curatifs à un effet d'intolérance, à une réaction d'hypersensibilité.

Définition.

Pour le démontrer il convient d'abord de préciser la signification du terme impropre *vaccinothérapie* : il n'a rien de commun dans sa signification avec celui de vaccination,

lequel définit l'action de provoquer l'immunité d'un organisme contre un germe donné par lequel il n'a pas encore été infecté (vaccination préventive).

Or on désigne par vaccinothérapie le traitement par *des vaccins antimicrobiens*, d'affections microbiennes, *vaccination curative*, disent les auteurs. Mais comme le montre M. L. Bazy, on ne saurait vacciner contre une infection déjà constituée.

Il ne s'agit somme toute que de bactériothérapie. Car l'emploi des vaccins microbiens en chirurgie ne se fait que sur des sujets *porteurs de germe*. Là est l'élément discriminatif primordial. On devrait ajouter d'ailleurs que la vaccination anti-microbienne préventive comporte l'emploi de germes de virulence atténuée ; alors que la vaccination anti-microbienne curative, la *bactériothérapie*, comporte l'emploi de germes tués.

Conception allergique des effets de la bactériothérapie.

L'intervention des réactions d'hypersensibilité au cours de vaccination chez des porteurs de germes, peut être démontrée par le fait suivant : pour combattre le charbon symptomatique chez les animaux vivant sur les « champs maudits », MM. Leclainche et Vallée préparaient un vaccin anti-charbonneux à germes atténués, inoffensif sur les animaux de laboratoire, et leur conférant l'immunité. Or, injecté aux animaux, porteurs de germes ceux-là, l'effet produit fut désastreux, ce vaccin, admirablement supporté par les animaux normaux, amenait chez les porteurs de germes soit l'éclosion d'une infection jusque-là latente, soit au point d'inoculation du vaccin, un accident spécifique. La preuve qu'il s'agit bien là d'un phénomène d'anaphylaxie microbienne est qu'il suffit de faire une injection préalable de sérum anti-charbonneux pour que la vaccination n'amène plus aucun accident.

Les effets de la bactériothérapie chez les porteurs de germes inspiraient d'autre part à M. L. Bazy une heureuse comparaison avec le phénomène de Koch (voir page 44). Dans ce phénomène l'organisme devient de plus en plus intolérant à l'égard des bacilles, dit Calmette, intolérance qui se traduit par l'aptitude à éliminer les bacilles comme des corps étrangers. Or dans ses travaux sur la vaccinothérapie anti-tuberculeuse, M. Louis Bazy a pu en schématiser ainsi les effets :

- dans les formes purement inflammatoires : élimination rapide des bacilles et régression des lésions ;
- dans les formes caséeuses : exagération des phénomènes de nécrose. L'organisme tend à éliminer les tissus mortifiés qui entretiennent la suppuration.

Or le même auteur ayant déjà comparé les formes subaiguës des infections à germes banaux à l'infection tuberculeuse, retrouve dans les effets de la vaccinothérapie anti-pyogène ou mieux de la bactériothérapie, les processus de la vaccinothérapie anti-tuberculeuse.

Effectivement de la bactériothérapie le chirurgien attend soit la résorption des phénomènes inflammatoires, soit l'élimination des germes et des tissus contaminés, la collection du pus. A la manière des faits rapportés pour la tuberculose, il semble bien que la bactériothérapie provoque simplement la surinfection de l'organisme, et que celle-ci déclanche l'intolérance de l'organisme, l'hypersensibilité à l'infection.

Le double effet de la bactériothérapie.

Mais de ce fait, la vaccinothérapie ne doit être employée qu'avec circonspection, car la mise en œuvre du mécanisme d'intolérance comporte les risques inhérents à toutes les réactions d'hypersensibilité à l'infection.

« La vaccinothérapie est une arme à double tranchant. On pense guérir un foyer que l'on connaît, et l'on réveille un foyer insoupçonné et qui peut-être serait resté toujours sommeillant. Les inconvénients, les dangers de la vaccinothérapie résultent de ce que l'effort expulsif dont on escompte des effets favorables est la résultante d'un réveil focal qui se produit plus ou moins au niveau de *tous* les foyers de l'infection *quels qu'ils soient*, et d'une *mobilisation leucocytaire intense*. Or qui dit *mobilisation leucocytaire* dit aussi *mobilisation microbienne*, c'est-à-dire dissémination des germes inclus dans les leucocytes et création de nouvelles localisations infectieuses. » (Louis Bazy).

A l'appui de cette opinion, M. Bazy rapporte une observation de Brisset (St-Lô) : une jeune femme présente à la suite d'un accouchement un volumineux phlegmon ligneux du ligament large droit. Brisset la traite par une injection de 3 cm³. de propidon qui amène une réaction générale extrêmement violente, mais aussi la chute de la température, jusqu'alors élevée, et la résorption rapide de la masse inflammatoire constatée. Pensant consolider le beau résultat obtenu on décide de poursuivre la vaccination et on pratique une seconde injection. Il ne se produit presque pas de réaction générale, mais on voit se développer avec une grande rapidité et cette fois du côté gauche, une masse absolument symétrique à la première. On pratique une troisième puis une quatrième injection de propidon qui ne donnent plus aucun résultat. Brisset dut ouvrir un foyer suppuré siégeant dans le pied du ligament large gauche et contenant du streptocoque.

M. Bazy y ajoute les commentaires suivants : cette observation démontre qu'une première injection peut guérir un foyer d'une maladie infectieuse ; qu'une seconde injection, par la nouvelle mobilisation leucocytaire qu'elle entraîne, est susceptible d'amener la production d'un nouveau foyer inflammatoire qui, lui, résiste aux injections vaccinales, car

l'organisme se crée une accoutumance au germe à usage vaccinal, et non une immunité contre le germe même de la maladie. »

Cette observation illustre bien la nocivité possible de la vaccinothérapie chez les porteurs de germes, c'est-à-dire la bactériothérapie ; ce n'est d'ailleurs pas le point de vue d'un seul auteur, et M. Lemierre et son école déconseillent une telle thérapeutique dans les anthrax, tels que ceux de la face ou de la lèvre supérieure, à partir desquels une mobilisation leucocytaire dans une région richement vascularisée et proche des sinus veineux craniens a vite fait de déclancher une septico-pyohémie.

Toutes les armes thérapeutiques sont à double tranchant, pourquoi la vaccinothérapie échapperait-elle à cet écueil... alors que des faits convenablement interprétés nous en montrent l'évidence. Chacun est libre d'arguer de ses succès, mais nul ne peut ignorer les risques encourus.

Telles étaient les conclusions de notre maître Bazy dès 1925.

Identiques sont celles de MM. P. Teissier, J. Reilly et Rivallier (*Annales de Médecine*, XXV, février et mars 1929). Ces auteurs pensent en effet que toute vaccinothérapie se contente d'utiliser l'état d'allergie que la maladie infectieuse a progressivement créé pour provoquer le conflit salutaire. Ils ne méconnaissent pas non plus les risques possibles : « Si la réaction focale accroissant les phénomènes inflammatoires au pourtour du foyer peut en hâter la résorption trop violente, elle est capable d'aboutir à la dislocation brusque, c'est-à-dire à la nécrose ou à la généralisation. D'où le danger de la vaccinothérapie antistaphylococcique maniée d'une façon intempestive. »

Enfin, comme nous l'avons déjà rappelé, le rôle du système neuro-végétatif est certain dans l'établissement de l'immunité et de l'hypersensibilité.

Comme l'a montré Friedmann, une irritation du système neuro-végétatif peut par son action sur les vaisseaux et le tissu mésenchymateux agir soit favorablement soit défavorablement sur un foyer infectieux existant.

La réponse souvent imprévisible sera régie à la fois par l'intensité de l'irritation et par l'état de sensibilité du terrain.

Les conclusions de Friedmann sont d'ailleurs les suivantes : « Les phénomènes inflammatoires que la vaccinothérapie spécifique provoque — grâce à l'état d'allergie qui s'est constitué — ne peuvent modifier l'évolution des foyers infectieux qu'à la faveur d'une irritation des éléments sympathiques circumvoisins.

« Suivant le degré de cette irritation, la vaccinothérapie est capable de produire des résultats très différents : *résorption, dislocation ou nécrose du foyer*. Et le problème thérapeutique consiste dès lors à maintenir la « sommation » du système neuro-végétatif dans des limites judicieuses. »

Vaccinothérapie préventive.

Après avoir envisagé ce premier aspect de la vaccinothérapie telle qu'elle est employée en chirurgie, à titre curateur ; après en avoir montré le mécanisme, les avantages et aussi les risques, nous croyons nécessaire d'insister sur un deuxième aspect de l'utilisation de la vaccinothérapie ; nous voulons dire de la vaccinothérapie pré-opératoire.

Si l'on veut bien réfléchir à l'effet que l'on attend de l'utilisation de vaccins avant l'intervention, il est évident après ce que nous venons de dire que leur action sera due à la mise en jeu du potentiel allergique créé dans l'organisme par les germes dont il est l'hôte.

Que cette vaccinothérapie soit préparatoire à une intervention pour ulcère gastro-duodéal, pour salpingite ou pour fibrôme, elle vise à l'élimination des germes présents,

ou du moins à leur neutralisation par le réveil d'une immunité qui ne sera que temporaire. « Je crois que, dans les infections à pyogènes, comme dans la tuberculose, l'organisme acquiert une certaine résistance pendant tout le temps qu'il met à résorber le vaccin, et qu'il la perd dès que son travail de résorption est achevé » (Louis Bazy).

Grâce à cette vaccinothérapie on peut donc escompter la bénignité, quant à l'infection, de l'acte opératoire. Moins de complications pulmonaires, moins de péritonites, diminution aussi des risques de réactions d'hypersensibilité.

Son double effet.

Et pourtant, la vaccinothérapie pré-opératoire est capable de préparer le terrain à toutes ces complications. Voici comment :

1^o Pour que la vaccinothérapie pré-opératoire donne les heureux effets présumés, il faut que l'infection en cause ait « préparé » l'organisme. Le vaccin introduit apportera la surinfection qui par une réaction du type allergique provoquera selon l'irritation neuro-végétative, tantôt une immunité temporaire, tantôt une réaction d'hypersensibilité. Celle-ci pouvant être favorable, parfois défavorable (obs. III) ;

2^o Au contraire si l'infection de l'organisme est restée une infection locale, enclose, sans réaction à distance, les injections vaccinales, habituellement rapprochées les unes des autres, agiront sur un organisme non sensibilisé. Il n'y aura donc pas de réponse allergique. Et au lieu d'avoir un rôle déclenchant ces injections auront un rôle sensibilisant... L'intervention chirurgicale sur le foyer infectieux lui-même surviendra quelques jours plus tard, laps de temps éminemment favorable à la sensibilisation, et jouera le rôle d'injection déchaînante : si le terrain s'y prête, cette sensibilisation sera une hypersensibilité, les moyens de défense efficace seront paralysés, et l'on assistera à l'éclosion de

l'une quelconque complication parmi celles que nous avons décrites plus haut.

Effet néfaste pour le malade — décourageant le chirurgien qui a pourtant eu la volonté d'immobiliser le futur opéré plusieurs jours et de surseoir quelque temps à l'intervention.

Loin de nous la pensée de critiquer l'emploi de la vaccinothérapie pré-opératoire. Nous pensons seulement que mieux raisonnée, moins systématique, les effets en seraient plus constants.

Récemment plusieurs auteurs vantaient les bienfaits de cette pratique au cours de la préparation des malades à l'intervention.

Notre collègue et ami Sautter dans sa thèse, montre l'amélioration de la statistique des hystérectomies subtotaales pour fibrome dans le Service de notre maître le Professeur Gosset à la Clinique de la Salpêtrière ; le taux de la mortalité de 3,4 % avant 1934 tombe à 2 % après cette date, c'est-à-dire depuis la vaccination pré-opératoire systématique des fibromes.

Et cependant certaines complications infectieuses ont été encore observées après l'intervention ; soit complications pulmonaires, soit surtout syndromes malins post-opératoires mal expliqués, et quelques cas de péritonites secondaires, notamment à coli-bacilles.

Ces complications dont on escomptait la disparition mieux que la diminution, grâce à la vaccinothérapie pré-opératoire, ont suscité à nos maîtres J. Charrier et J. Gosset de très intéressantes remarques sur la sécurité apportée dans la prévention des complications infectieuses par l'ablation du col, le plus souvent septique (coli dans 61 % des cas, strepto dans 7 %) et par un procédé de péritonisation et de drainage particulièrement sûr. La mortalité des hystérectomies pour fibrome tombe alors, grâce à ce procédé, à 1 %.

Toutefois nous nous sommes demandé si l'ablation du col, souvent inefficacement isolé de la grande cavité péritonéale, n'avait pas enlevé plus qu'un simple foyer septique, mais un repère de germes dont le déversement dans le torrent circulatoire d'un sujet hypersensibilisé dans certains cas par la vaccinothérapie pré-opératoire, agissait à la manière d'une cause déclanchante.

Ces conclusions, l'expérimentation, comme on le verra, leur a donné une base incontestable.

Dès lors la vaccinothérapie pré-opératoire nous semble garder ses droits, à condition qu'elle soit *dirigée*.

Les indications.

Après ce que nous avons dit de l'action de la vaccinothérapie, il est logique de penser que tout sujet à opérer n'en est pas automatiquement justiciable. Elle ne doit s'adresser qu'aux sujets sensibilisés, et son but sera alors soit éliminer, soit neutraliser les germes, même pourrait-on dire, *désensibiliser* le futur opéré.

Notre maître, M. Louis Bazy, dès 1919, a préconisé à la Société de Chirurgie l'emploi de l'intra-dermo-réaction à l'aide d'un vaccin polyvalent, pour déceler la sensibilisation microbienne. Nous avons vu au chapitre précédent comment en interpréter les résultats :

- si la réaction est positive *et dans ce cas seulement* la vaccinothérapie est indiquée ;
- plus la réaction est forte, plus la vaccinothérapie doit être prudente, se faisant avec de petites doses répétées, et ceci jusqu'à disparition de la réaction positive à l'intra-dermo-inoculation.

Donc il ne faut plus se contenter du retour à la normale du taux des leucocytes dans le sang, mais s'assurer que chez un malade à intra-dermo-réaction positive, seule jus-

tiifiant la vaccinothérapie pré-opératoire, les injections de vaccin ont rendu négative l'intra-dermo : ont désensibilisé le malade.

Alors, croyons-nous, les effets de la vaccinothérapie seront moins aveugles, plus constants et à sens unique : le bon.

L. Lambret à la suite de M. L. Bazy, a employé la méthode, et en a vanté les résultats.

Sans doute ces manipulations pré-opératoires feront-elles reculer quelques chirurgiens, craignant de vouer leur service à une déplorable stagnation. Nous croyons pouvoir les rassurer. Car sur le nombre des intra-dermo-réactions que nous avons faites avant d'écrire ce travail, le pourcentage des épreuves positives nous a paru faible : de l'ordre de 10 à 12 % environ. C'est-à-dire que sur 100 malades entrant pour être opérés dans un service chirurgical, 90 peuvent être reconnus non sensibilisés dans un délai de vingt-quatre heures. Ceux-là *ne seront pas vaccinés* et éviteront l'attente actuelle de huit à dix jours avant l'intervention.

Dix seulement seront reconnus sensibilisés et seront désensibilisés par la vaccinothérapie en un temps variant de quinze à vingt-cinq jours environ. Mettons une moyenne de vingt jours : cela fera deux cents jours de stagnation hospitalière pour 10 malades sur 100, et deux cents jours de frais supplémentaires seulement pour le budget hospitalier.

Alors que la pratique systématique de la vaccinothérapie, sans répondre sûrement au but poursuivi, fait demeurer 100 malades sur 100 au moins sept jours chacun, en moyenne, pour assurer leur préparation à l'intervention : soit sept cents jours de stagnation hospitalière, cinq cents jours de frais en surplus de l'autre méthode.

Ces considérations, associées à la sécurité des résultats requis, ne peuvent que convaincre.

« Cette méthode de vaccination, dit M. Lambret qui la préconise pourtant, fait perdre du temps ; elle oblige à une stagnation des malades qui s'énervent ; elle n'est pas en

harmonie avec le mouvement de nos services de chirurgie ; en somme, elle complique l'existence. Pourtant il n'est pas possible ni de simplifier, ni d'écourter sous peine de tomber dans les dangers des vaccinations faites inconsidérément ou inutilement. »

Nous croyons, abondant dans le même sens que M. Lambret, avoir donné un encouragement plus formel en montrant par les chiffres indiqués plus haut que cette méthode appliquée à certains malades n'impose qu'à eux, cet « énervement », évitant la stagnation de tant d'autres, et les mettant à peu près tous à l'abri des réactions d'hypersensibilité à l'infection.

Une observation relevée par nous lorsque nous étions interne de M. Wilmoth, à la clinique chirurgicale de Cochin, chez notre maître M. le Professeur Lenormant, précisera mieux la technique de la vaccination pré-opératoire.

OBSERVATION XVI. — Mme C... Marie, entre en mars 1938 pour annexite bilatérale.

Ayant déjà eu plusieurs poussées de pelvi-péritonite, cette malade semble justiciable de l'hystérectomie, qu'elle réclame d'ailleurs.

Une première intra-dermo-réaction faite avec du vaccin polyvalent de l'Institut-Pasteur est fortement positive.

La formule sanguine montre :

3.940.000 globules rouges

13.900 globules blancs.

la vaccination est faite par le propidon : 1, 2, 3 cm³ en six jours ;

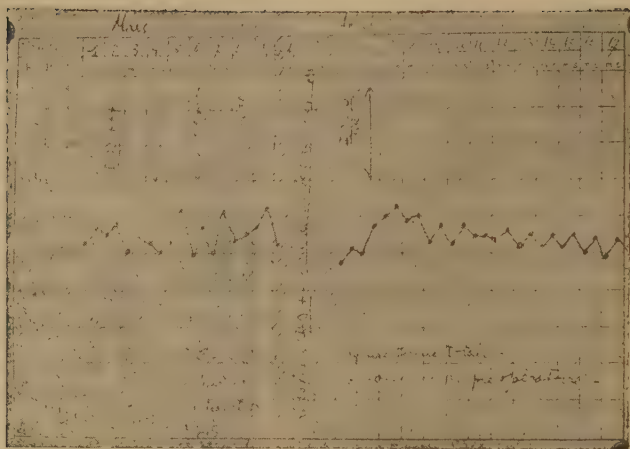
une intra-dermo pratiquée huit jours plus tard est encore positive, mais plus faiblement ;

la vaccination est reprise sur le même type que la première.

une intra-dermo pratiquée six jours plus tard est négative ;

l'examen de sang montre alors : 4.360.000 G. R., 10.800 G. B.

Le 6 avril, hystérectomie totale (M. Wilmoth). Il s'agit d'un gros utérus fibromateux avec salpingite droite et abcès de l'ovaire gauche.



Les suites furent normales comme on peut le voir sur la courbe thermique jointe.

A l'appui de ces assertions concernant l'inefficacité de la vaccinothérapie et peut-être sa nocivité, nous rappellerons que les malades de nos observations VIII, XII, XIV et XV, mortes respectivement de syndrome malin post-opératoire diffus (VIII), de péritonite secondaire (XII et XIV), de complication pulmonaire (XV) avaient été « vaccinés » dans les jours qui ont précédé l'intervention.

Voici d'ailleurs une autre observation du même genre :

OBSERVATION XVII. — Mme B..., 37 ans, entre à la clinique chirurgicale de la Salpêtrière en avril 1937, pour y subir une hystérectomie totale pour fibrome.

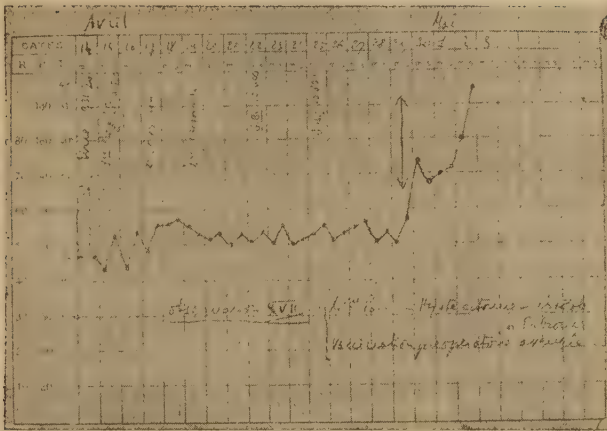
La T. A. est à 19-9, l'urée sanguine à 0,31 ‰.

Le 15 avril, une formule sanguine montre : 3.510.000 G. R., 9.800 G. B.

la vaccination par le propidon est entreprise et la malade reçoit les 15, 17 et 19 avril, respectivement 1 cm³, 2 cm³ et 2 cm³ de vaccin.

Le 25 avril, l'examen du sang montre : 3.670.000 G. R., 10.800 G. B.

Le 29 avril, l'hystérectomie subtotalaire selon le procédé de Terrier, avec drainage abdominal, est pratiquée par un chef de clinique.



Dès le lendemain, la température est à 39°4, et la malade meurt le 2 mai avec une température à 41°5, sans que la cause du décès puisse être précisée.

Conclusion.

Voilà donc une série d'exemples où la vaccinothérapie pré-opératoire n'a pu empêcher la survenue d'*accidents généraux diffus d'ordre toxémique*, ou encore *organiques localisés*. Pour les raisons que nous avons données plus haut, nous nous demandons si cette vaccination ne peut pas être responsable de tels déboires.

Notre conviction étant ainsi établie, voici l'observation d'une femme chez qui la vaccinothérapie pré-opératoire aurait pu paraître indispensable à plus d'un chirurgien. Pourtant, d'accord avec M. Leibovici, chirurgien de cette malade, nous n'avons fait aucune préparation :

OBSERVATION XVIII. — Mme Sch..., Yvonne, infirmière, âgée de 44 ans, obèse, entre à la clinique chirurgicale de la Salpêtrière à la suite de crises douloureuses et fébriles répétées pendant les quinze jours ayant précédé son entrée : à l'examen, on constate la présence d'un gros utérus avec masses annexielles

inflammatoires surtout à gauche, où la masse adhérente et douloureuse semble du volume d'une grosse orange.

La malade est mise au repos et à la glace.

L'intra-dermo-réaction à un vaccin polyvalent étant négative, on ne pratique aucune injection de vaccin à titre curatif, ni préventif.

De plus l'épreuve de Danielopolu permet de bloquer le vague avec 1,5 mgr. de sulfate d'atropine intra-veineuse. Le pouls est passé de 60 à 88, le tonus vagal est donc de 28.

Devant ces constatations nous faisons part à M. Leibovici de notre conviction, et seule l'expectative nécessaire à la résolution partielle de toute masse inflammatoire pelvienne est décidée.

Par ailleurs la tension artérielle est à 13-9.

L'urée sanguine à 0,21 ‰.

L'examen de sang montre :

3.840.000 G. R.

4.600 G. B.

Le temps de saignement est de deux minutes.

Le temps de coagulation de huit minutes.

Il n'y a ni sucre ni albumine dans les urines.

L'examen radioscopique du thorax ne montre rien d'anormal.

Le 15 novembre hystérectomie subtotale par M. Leibovici. Hystérectomie délicate chez cette femme grosse. Les lésions quoique diminuées cliniquement, sont encore accentuées. Des adhérences étendues, en particulier avec le grêle et avec le sigmoïde, doivent être libérées. Hystérectomie par le procédé de Terrier. Un drain et une mèche à gauche. Fermeture de la paroi en deux plans.

Les suites opératoires sont normales, et en particulier, *malgré l'émission par le drain d'une très abondante sérosité sanglante contenant du staphylocoque et du colibacille (ce dernier germe ayant seul cultivé)* aucun des accidents du genre de ceux que nous avons décrits ne se sont déclarés, ni locaux, ni généraux.

On ne peut évidemment pas présumer de ce qu'aurait été l'évolution si on avait pratiqué la vaccinothérapie pré-opératoire.

Nous tenions cependant à donner cet exemple de ce cas *apparemment périlleux*, où notre foi dans les examens pré-

CHAPITRE VIII

Expérimentation.

Preuves de l'hypersensibilité à l'infection. — Rôle du système neuro-végétatif. — Reproduction des manifestations viscérales de l'hypersensibilité. — La vaccinothérapie sensibilisante. — Tentative de modification des réactions d'hypersensibilité à l'infection par l'atropine.

Aux données cliniques apportées à ce travail, nous voulions une base expérimentale.

Nous ne prétendons pas avoir donné un tour original à notre expérimentation. Nous nous sommes inspiré des principes admis par tous les auteurs en matière d'allergie.

Toutefois nos recherches ont-elles été plus spécialement orientées vers la mise en évidence de l'hypersensibilité à l'infection, d'une part, et vers l'attribution pathogénique de certaines complications viscérales post-opératoires aux phénomènes d'hypersensibilité à l'infection.

Les différentes expériences que nous allons rapporter ont été exécutées dans le laboratoire de notre maître Louis Bazy, sur des cobayes ou sur des lapines.

Chaque animal avant son emploi subissait une intradermo-réaction à l'endococcine de Louis Bazy et Vallée, afin d'explorer la sensibilité de son organisme aux germes habituellement en cause (colibacille, staphylocoque et streptocoque).

D'autre part, des animaux témoins étaient préparés en même temps que ceux en expérience et avec la même cul-

ture ou le même filtrat. En effet, nous classerons les protocoles d'expérience en deux sous-chapitres, selon qu'on aura employé des cultures microbiennes ou des filtrats.

PREMIÈRE PARTIE : **Preuves de l'hypersensibilité à l'infection.**

1^o **Expérimentation avec des cultures.**

a) *Animaux témoins.*

LAPINE 7. — Gab... Intra-dermo à l'endococcine négative. Reçoit dans la veine marginale de l'oreille droite 2 cm³ de culture pure de colibacille. Vit encore un mois plus tard.

LAPINE 14. — Gen... Intra-dermo à l'endococcine négative. Reçoit dans la veine marginale de l'oreille droite 2 cm³ de culture pure de staphylocoque. Vit encore un mois plus tard.

LAPINE 15. — Am... Intra-dermo à l'endococcine négative. Reçoit dans la veine marginale de l'oreille gauche 2 cm³ de culture pure de streptocoque. Vit encore un mois plus tard.

Non seulement l'ensemble de ces injections montre le caractère inoffensif pour l'animal de ces inoculations par voie intra-veineuse, mais nous apprenons ainsi que la sensibilisation par la même voie, d'un animal, à l'aide de cultures, n'est obtenue que très inconstamment. En effet, sur tous ces animaux, des injections à intention déchainante ont été faites sans résultat alors qu'elles ont réussi ailleurs.

b) *Animaux ayant permis de conclure à l'hypersensibilité à l'infection.*

LAPINE 9. — Ir... Intra-dermo à l'endococcine négative. Le 21 octobre reçoit 1 cm³ dans la veine marginale de culture pure de colibacille; l'injection semble n'avoir provoqué aucun trouble, apparent du moins.

Le 4 novembre, injection sous-cutanée de 1/2 cm³ de 2 cultures de colibacille et de staphylocoque. Le 5 novembre, elle est trouvée morte.

Autopsie : A l'ouverture du péritoine on constate la présence d'une sérosité hémorragique contenant du colibacille pur comme le montre la culture. Par ailleurs, on note un certain état congestif du mésentère. A l'ouverture de la cage thoracique les poumons sont hypertrophiques, congestifs et œdémateux. A la coupe on voit des zones nettement hémorragiques ; de plus, la pression fait sourdre une sérosité hémorragique très abondante et quelques gouttes de pus des bronches.

A l'examen de ce pus on trouve des polynucléaires peu altérés, des colibacilles et des staphylocoques en abondance.

En résumé, vaso-dilatation diffuse, congestion hémorragique et œdémateuse des poumons, au niveau desquels on constate l'élimination des microbes injectés.

Coupe histologique des poumons (M. Louis Bazy).

1^o Dilatation intense des vaisseaux gorgés de sang. Probablement à cause des dispositions particulières du parenchyme pulmonaire, on voit en maints endroits des globules rouges extravasés hors des vaisseaux.

Dans l'intérieur des vaisseaux, à un grossissement de 600, une multitude de petits points particulièrement abondants sur les parois vasculaires (pigment ferrique par hémolyse ?).

2^o Certaines des grosses bronches sont encerclées par une couronne de leucocytes. En certains points cet amas leucocytaire coïncide avec une intégrité parfaite de la structure bronchique ; en d'autres, au contraire, l'amas leucocytaire (abcès miliaire) a détruit la paroi de la bronche, soulève l'épithélium bronchique, vient faire irruption dans la cavité interne de la bronche (planche II, figure 4).

LAPINE 11. — Ber... Intra-dermo à l'endococcine négative. Le 18 octobre, reçoit 1 cm³ de culture de colibacille dans la veine marginale de l'oreille gauche. Le 19, nouvelle injection de 1/2 cm³, cette fois intra-veineuse ; les jours suivants l'animal ne mange plus, maigrit rapidement et meurt le 23 octobre.

A l'autopsie, congestion intense et suffusion hémorragique dans le rein gauche, tache ecchymotique étendue sur 4 à 5 cm. de la partie initiale de l'iléon. Œdème pulmonaire marqué avec congestion.

LAPINE 16. — Mel... Intra-dermo à l'endococcine négative, reçoit dans la veine marginale de l'oreille droite 1 cm³ de culture de colibacille.

Le surlendemain sous anesthésie locale (novocaïne 1 %) on pratique une hystérectomie subtotale ; on coupe les deux utérus droit et gauche au ras de la portion commune, dans laquelle on injecte ainsi que dans la région sous-péritonéale près de l'artère utérine $1/2\text{ cm}^3$ de la même culture de colibacille.

Cinq jours plus tard l'animal est trouvé mort.

A l'autopsie, congestion viscérale diffuse, congestion spéciale du rein gauche, foie de stase, énorme et noir ; œdème pulmonaire sanglant ; le péritoine est intact.

(La lapine 7 citée plus haut avait subi la même préparation et la même intervention sans en ressentir aucun malaise ; ce qui nous démontre à la fois l'inocuité de l'injection de culture de colibacille intra-veineuse et de l'hystérectomie même septique... *si la première injection a manqué son effet préparant*).

Examen histologique des poumons : bronches vides et saines sans lésions inflammatoires, veines et artères remplies de sang ; les petits vaisseaux sont gorgés de sang, et on note dans les cloisons inter-alvéolaires une énorme diapédèse.

La stagnation sanguine ne porte pas sur les troncs, mais sur les petits vaisseaux et les capillaires autour desquels il y a une extravasation sanguine.

LAPINE 13. — Jo... Intra-dermo à l'endococcine négative ; pensant que dans la pratique chirurgicale la sensibilisation pouvait venir d'un foyer infectieux utérin et que son ablation était susceptible de réaliser une injection déchainante, nous avons reproduit une telle succession de faits chez cette lapine :

Le 28 octobre, sous-anesthésie locale (novocaïne 1 %), préparation de l'utérus par une injection locale d'une culture de colibacille et de staphylocoque ($1\text{ cm}^3\ 1/2$).

Le 20, une injection intra-veineuse de 1 cm^3 de la même culture mixte.

Le 30, l'animal décline. Le 1^{er} novembre, il meurt.

A l'autopsie, congestion viscérale diffuse, dont on pourra se rendre compte planche I, figure I.

Noter la coloration intense du poumon œdémateux et sanglant à la coupe : l'aspect noir du foie, le placard hémorragique de la région pylorique, la stase sanguine dans le mésentère, l'infarctissement d'une portion de grêle exposé juste au-dessus de l'utérus, la congestion rénale et enfin la congestion utérine ainsi que la vaso-dilatation des vaisseaux des ligaments larges

(Planche I, fig. 2). Noter l'aspect plus spécialement hémorragique de l'utérus droit alors que l'injection a été faite dans la *partie médiane de l'utérus*.

On pourra comparer la différence des coloris en regardant la Planche II, fig. 3, représentant les viscères d'une lapine morte assommée.

L'examen histologique des pièces prélevées montre (M. Bazy):

Utérus : 1° prolifération et desquamation de la muqueuse ;

2° Prolifération des cellules du tissu conjonctif fixe ;

3° Dilatation énorme des vaisseaux capillaires ; pas d'extravasation sanguine.

Reins : apoplexie sous-capsulaire. A un faible grossissement on constate que les lésions hémorragiques sont presque exclusivement localisées à la périphérie du rein et de préférence sous la capsule.

Dans l'ensemble le parenchyme rénal semble peu touché, et dans la presque totalité du rein, les tubes urinifères sont intacts.

A la périphérie, les glomérules sont le siège de petites hémorragies, les capillaires sont dilatés et gorgés de sang, sans extravasation sanguine.

Sous la capsule, on trouve une lame continue d'épanchement sanguin récent, et à ce niveau, les lésions rénales apparaissent, l'apoplexie sous-capsulaire s'infiltrant entre les éléments nobles du rein qui perdent leur aspect caractéristique.

COBAYE I. — Témoin M. J... Intra-dermo à l'endococcine négative le 15 octobre.

Le 17, reçoit sous la peau 2 cm³ d'une culture de streptocoque mêlée à 3 cm³ d'huile de paraffine.

Le 21, tuméfaction douloureuse.

Le 25, une nouvelle intra-dermo est négative.

Le 26, sous anesthésie locale (novocaïne 1 %) hystérectomie subtotale avec injection de la même culture de streptocoque dans le col utérin et dans le péritoine (2 cm³).

L'animal vit toujours, après avoir supporté sans défaillance l'intervention septique : nous n'avions pas réussi la sensibilisation, l'intra-dermo étant demeurée négative.

COBAYE 2. — H... Intra-dermo à l'endococcine négative le 15 octobre.

Le 17 octobre reçoit sous la peau la même injection préparante que la précédente.

Le 21, tuméfaction douloureuse.

Le 25, abcès fluctuant au point d'inoculation (la numération globulaire montre 30.800 G.B.) ; ce jour une intra-dermo pratiquée dans les mêmes conditions que sur le cobaye I est *fortement* positive.

Le 30 l'intra-dermo est effacé, on ponctionne l'abcès sous-cutané à streptocoque.

Le 1^{er} novembre nous constatons la « reviviscence » de l'intra-dermo-réaction qui s'était effacée.

Le 3 novembre injection de 4 cm³ de culture de streptocoque dans le péritoine.

Le 4, abcédation de l'intra-dermo-réaction qui après être réapparue le 30 octobre tendait à disparaître de nouveau.

Cet animal qui manifestait donc par des accidents locaux sa sensibilisation au streptocoque mourra le 8 novembre au lendemain d'une injection de 1/10 de cm³ de la même culture au contact du nerf splanchnique gauche.

On trouvera à l'autopsie un infarctus de la base pulmonaire gauche et une large ecchymose de la grosse tubérosité de l'estomac.

Examen histologique de la coupe pulmonaire (M. Bazy) : Infarctus pulmonaire, les alvéoles sont vides, et sur tous les fragments, on retrouve les mêmes lésions ;

1^o Pas d'aspect inflammatoire ;

2^o Pas de lésions des gros vaisseaux ;

3^o Congestion intense des petits, et infiltration hémorragique par diapédèse autour des capillaires ;

4^o Léger exsudat intra-bronchique et zones infarcies autour des petits vaisseaux.

En résumé, alors que l'on sait les cobayes habituellement réfractaires au streptocoque, nous avons pu obtenir chez l'un d'eux une hypersensibilité à ce microbe. Hypersensibilité que nous avons vue s'établir par les modifications de l'intra-dermo-réaction et dont nous avons constaté les effets locaux au point où celle-ci était positive.

Les modifications de cette zone après simple ponction de l'abcès ou après réinoculation montrent bien, comme la pratique chirurgicale, qu'une simple ponction d'abcès ou son incision suffisent dans quelques cas à déclencher une réaction à distance,

focale ou diffuse ; cette réaction pouvant avoir un effet favorable ou néfaste au contraire sur l'évolution de la maladie causale.

M. Louis Bazy a déjà insisté sur ces faits, et les a rapprochés de ceux utilisés par les vétérinaires pour déceler les fraudes lors du dépistage de la tuberculose des bovidés.

2^o Expérimentation avec des filtrats.

Ayant expérimenté avec des filtrats de culture microbienne, voici les résultats que nous avons obtenus (nous devons la préparation de ces filtrats à l'amabilité du D^r Rouché, chef du laboratoire de bactériologie de la clinique chirurgicale de la Salpêtrière).

a) Animaux témoins.

COBAYE 24. — Mel... Intra-dermo à l'endococcine négative. Reçoit dans les cavités cardiaques 1 cm³ de filtrat de colibacille ; l'animal vit encore.

COBAYE 25. — Dap... Intra-dermo à l'endococcine négative. Reçoit dans les cavités cardiaques 1 cm³ de filtrat staphylococcique ; l'animal vit encore.

b) Animaux ayant permis de conclure à la sensibilisation.

COBAYE 23. — Pel... Reçoit 1 cm³ de filtrat de colibacille intra-cardiaque ; le lendemain 1 cm³ de culture de colibacille dans le péritoine. Deux jours plus tard : décès.

A l'autopsie on ne trouve pas de péritonite mais de la congestion hépatique, et un énorme œdème congestif des poumons.

Coupe histologique du poumon : infarctus alvéolaire, les cloisons inter-alvéolaires sont peu distendues et le sang est dans les alvéoles (voir Planche III, fig. 6).

COBAYE 26. — Chl... Reçoit 1 cm³ de filtrat staphylococcique intra-cardiaque. Le lendemain, 1 cm³ de même filtrat dans la cavité péritonéale. L'animal meurt quatre jours plus tard avec

à l'autopsie des lésions identiques à celles constatées sur l'animal précédent.

Notons que sur l'animal 26, l'injection de filtrat staphylococcique intra-péritonéale a été suffisante pour déclancher les phénomènes mortels.

Sur l'animal 23, une culture de colibacille a produit le même effet, mais sur l'animal témoin 24 le filtrat colibacillaire intra-péritonéal n'avait pas amené d'accident. Peut-être ce fait est-il dû au pouvoir particulièrement sensibilisant, reconnu par les auteurs, du filtrat staphylococcique.

LAPINE 22. — Lé... Reçoit 1 cm³ de filtrat staphylococcique intra-veineux.

Le lendemain 2/10 cm³ de culture streptococcique intra-veineuse ; mort en trente-six heures.

A l'autopsie : congestion hémorragique des poumons, infarctus du rein gauche, infarctus de l'utérus droit.

Examen histologique de ces trois pièces (M. Louis Bazy).

Poumons : bronches saines, sur les endroits favorables on s'aperçoit que le sang épanché qui apparaît d'abord comme formant des plaques uniformes prend en réalité une allure ordonnée, formant des cordons entrelacés comme une pelote de fil. L'aspect hémorragique est-il dû à une énorme dilatation du système capillaire, ou à une diapédèse ? (Planche III, fig. 5.)

Rein : Il existe des dilatations modérées des vaisseaux capillaires du rein qui forment entre les tubes urinaires de longues traînées parallèles à ces derniers et qui sont surtout marqués à la périphérie du rein. Il existe en quelques endroits quelques petites hémorragies intra-glomérulaires et quelques rares extravasations sanguines.

Utérus : dilatation considérable des vaisseaux (stase veineuse dans les petits vaisseaux comme s'il y avait eu stupeur). Rares points avec extravasation sanguine, pas de sang dans la cavité utérine.

Dans ce dernier cas nous avons sensibilisé l'animal avec un filtrat staphylococcique et réalisé l'injection déchainante avec une dose minime de culture d'origine différente (streptocoque).

Cette absence de spécificité d'hypersensibilité à l'infection, cette hétéro-allergie, était le propre aussi des phénomènes de Sanarelli et Schwartzmann que certaines de nos expériences ont reproduits.

LAPINE 29. — Am... Reçoit 1 cm³ de filtrat staphylococcique dans la veine marginale de l'oreille, et le lendemain 1/2 cm³ de même filtrat dans l'utérus.

Huit jours plus tard elle est trouvée morte.

A l'autopsie on constate : un œdème congestif des poumons, de la congestion hépatique, foie énorme, noir, et sur l'utérus qui est œdémateux une zone sphacélique de 1 cm. de long intéressant la corne gauche.

EN CONCLUSION, après avoir montré expérimentalement chez un certain nombre d'animaux l'inocuité d'injections intra-veineuses ou sous-cutanées de cultures microbiennes, nous avons pu par ces mêmes injections sensibiliser certains sujets ; ces injections préparantes furent intra-veineuses, intra-utérines ou sous-cutanées, de même les injections déclenchantes. Et nous avons obtenu la mort de ces animaux avec des lésions anatomiques diffuses où le caractère *dominant*, comme *au cours des phénomènes anaphylactiques*, est constitué par la *congestion intense des organes*, la vaso-dilatation portant surtout sur les capillaires.

Nous reviendrons sur certaines de ces lésions organiques un peu plus loin.

Il nous semble avoir montré ainsi, *par analogie avec l'hypersensibilité anaphylactique*, le rôle de l'hypersensibilité à l'infection dans la *genèse d'accidents post-opératoires imprévus*.

DEUXIÈME PARTIE : Le rôle du système neuro-végétatif.

Comme nous l'avons rapporté plus haut (chap. V, Rôle du système neuro-végétatif dans les réactions d'hypersensibilité), Reilly et ses collaborateurs ont montré qu'une brusque altération du système sympathique abdominal par

des poisons divers entraîne en quelques heures l'issue fatale au milieu des mêmes désordres.

Le splanchnique serait donc dans les réactions d'hypersensibilité plus ou moins préparé, selon le germe en cause, entre l'infection initiale et la lésion anatomique secondaire à l'injection déchainante. Ainsi peut-on expliquer le caractère univoque de toutes les lésions anatomiques dans l'hypersensibilité en général.

Nous avons eu recours dans notre expérimentation à l'emploi des lapins : ces animaux étant beaucoup moins sensibles que les cobayes — et dans les conditions où nous avons opéré, nous avons constaté comme Friedmann que là où il fallait plusieurs injections intra-veineuses pour tuer l'animal, l'atteinte du splanchnique se révélait particulièrement efficace.

1° Expérimentation pratiquée avec une culture.

Le COBAYE n° 2 (H...), dont nous avons rapporté l'intéressante observation plus haut, avait été sensibilisé au streptocoque. On avait observé chez lui des phénomènes particulièrement intéressants de reviviscence de l'intra-dermo-réaction, lors de la ponction de l'abcès qui avait permis de le sensibiliser.

Toutefois malgré cette hypersensibilité, la réinjection du streptocoque dans le péritoine n'avait amené que l'abcédation de l'intradermo.

1/10 de cm³ d'une culture streptococcique au contact du splanchnique gauche a été suffisant pour amener la mort en quelques heures.

L'autopsie comme on l'a dit a montré un placard hémorragique sur la paroi gastrique, et un infarctissement pulmonaire dont M. Bazy a bien voulu nous lire les caractères histologiques (p. 143).

LA LAPINE n° 21 (Is...) reçoit le 11 novembre 1/2 cm³ de filtrat staphylococcique intra-veineux.

Le 12, à l'anesthésie locale, on découvre le nerf splanchnique gauche, juste au-dessus de la surrénale et on dépose à son contact 1 cm³ d'une culture de staphylocoques.

Cette dose trop forte a provoqué un shock immédiat impressionnant.

L'animal a été secoué dans les secondes qui ont suivi l'injection par des mouvements cloniques des quatre membres.

Puis un état de collapsus s'est installé pendant qu'on fermait la paroi ; on constatait une flaccidité totale. L'animal était inerte, en imminence de mort semblait-il : les oreilles étaient froides, la tachypnée extraordinaire, et le cœur très rapide, à peine perceptible. La température était tombée à 36°5.

Toutefois, ce tableau typique de shock n'a pas entraîné la mort. Un quart d'heure plus tard on constatait une légère amélioration, et au bout de deux heures l'animal se redressait sur ses pattes, la température était remontée à 37°5.

Il est encore en vie actuellement.

Ce shock si particulier chez une lapine, animal relativement peu sensible, semble bien dû à l'atteinte splanchnique.

Toutefois la dose élevée (1 cm³ de culture) injectée au contact du nerf n'a entraîné que ce shock et non la mort. Ce fait est bien connu de tous les auteurs ayant expérimenté sur l'anaphylaxie.

2° Expérimentation avec des filtrats.

LAPINE 27 (Arl...) reçoit au contact du splanchnique gauche 1 cm³ de filtrat colibacillaire.

Phénomènes convulsifs immédiats, perte des urines.

Algidité et mort alors qu'on finissait de refermer la paroi.

Ici encore une mort aussi rapide par une seule injection périsplanchnique est due au siège même de l'inoculation de cette dose massive.

Cette expérience n'a pas de valeur du point de vue de l'hyper-sensibilité.

Mais elle en a une considérable pour démontrer l'intervention du splanchnique dans la genèse des lésions anatomiques généralement rencontrées.

Dans le cas présent, malgré la rapidité de la mort, l'autopsie pratiquée le lendemain permettait de constater :

- des infarctus des poumons,
de la rate,
et du foie.

En outre, une nécrose partielle de la grosse tubérosité gastrique, nécrose telle que la simple pression entre deux doigts provoque, à cet endroit seulement la perforation gastrique.

L'examen histologique des différents organes infarcis a permis de constater (M. Bazy) :

Rate : en certains points, infarctus splénique avec suffusion sanguine (plages de globules rouges au centre desquelles on aperçoit des pigments ferriques). Pas de grosses lésions.

Foie : on voit un espace porte avec au centre un grand canal biliaire qui est complètement disloqué, entouré par une couronne de leucocytes et dont l'épithélium est effondré. Par ailleurs grosse congestion vasculaire portant surtout sur le système veineux et sur les capillaires. On note une dégénérescence des cellules nobles du foie.

Poumons : tous les vaisseaux sont distendus par des hémorragies. Ces vaisseaux ne contiennent pas seulement du sang, mais d'énormes amas de leucocytes, principalement lymphos. A la périphérie des vaisseaux on voit des manchons de globules blancs. On trouve des lésions de congestion passive, des dilations serpentines des capillaires, mais en outre, une diapédèse rouge mais surtout blanche infiltrant les cloisons inter-alvéolaires à ce point que dans la plupart des endroits, ces cloisons ont complètement disparu.

LAPINE 28 (Ger...) reçoit 1 cm³ de filtrat staphylococcique dans la veine marginale de l'oreille droite.

Le lendemain 1/10 de cm³ de même filtrat au contact du splanchnique gauche.

Shock discret pendant quelques minutes.

Est trouvée morte le lendemain matin.

A l'autopsie : on constate une vaso-dilatation diffuse avec stase sanguine périphérique (planche IV, fig. 7).

Examen histologique.

Rate : le tissu splénique est dissocié par de petites plages de globules rouges mais qui n'ont pas de systématisation vasculaire. Cet aspect est généralisé. Il y a une lame de sang sous la capsule.

Rein : Les lésions hémorragiques sont localisées vers la périphérie et même les gros vaisseaux sont le siège d'une stase sanguine. Ces hémorragies sont de deux ordres : ou par dilatations capillaires ou par extravasation sanguine, cette dernière peu ac-

cusée, sauf sous la capsule où il existe une lame de sang. Les lésions hémorragiques des glomérules sont particulièrement marquées et un grand nombre ont perdu leur aspect caractéristique et sont remplacés par un épanchement sanguin ; leurs cellules sont remplacées par du sang et leurs noyaux sont piquetés.

Poumons : état inflammatoire et congestif des cloisons inter-alvéolaires. Congestion vasculaire portant même sur les gros vaisseaux, surtout veineux, les cloisons inter-alvéolaires sont épaissies par prolifération du tissu fixe et par un épanchement qui en certains points atteint des proportions assez grandes. Aucune lésion bronchique. Les bronches sont saines avec un léger exsudat et les veines sont gorgées de sang.

Intestin : hémorragie sous-séreuse. Muqueuse saine.

EN CONCLUSION, tels sont les résultats de notre expérimentation quant à l'intervention du nerf splanchnique dans la genèse de certains troubles anatomiques constamment trouvés à des degrés divers dans les réactions d'hypersensibilité à l'infection.

Nous ne faisons donc que confirmer les résultats obtenus par Reilly et ses collaborateurs, Friedmann en particulier.

De plus, les réactions sont, grâce au splanchnique, plus rapides et plus violentes. Et si l'on compare la mort des animaux de la première partie de notre expérimentation à celle des animaux de cette deuxième partie, on voit que celle-ci est beaucoup plus rapide pour des doses beaucoup plus faibles.

Mais les lésions sont sensiblement identiques.

TROISIÈME PARTIE : Reproduction des accidents viscéraux de l'hypersensibilité à l'infection.

1^o Accidents pulmonaires.

La constance des phénomènes œdémateux et hémorragiques au niveau du parenchyme pulmonaire, au cours des manifestations de l'hypersensibilité à l'infection ne peut

manquer d'apparaître à la lecture des protocoles d'autopsie d'animaux. Le même fait constant est d'ailleurs relevé au cours des accidents anaphylactiques purs.

Les lésions histologiques nous paraissent particulièrement intéressantes à étudier dans 3 cas :

1° COBAYE 23 (déjà cité). — Injection préparante : 1 cm³ de filtrat colibacillaire intra-cardiaque.

Injection déchaînante : 1 cm³ de culture de colibacille intrapéritonéal.

La coupe du poumon (pl. III, fig. 6) montre la présence du sang à l'intérieur des alvéoles. Il s'agit de lésions par effraction des alvéoles.

2° LAPINE 22 (déjà citée). — Injection préparante : 1 cm³ de filtrat staphylococcique intra-veineux.

Injection déchaînante : 2/10^e de centimètre cube de culture streptococcique intra-veineuse. L'aspect du poumon (pl. III, fig. 5) semble être dû plutôt à une énorme dilatation capillaire qu'à une énorme diapédèse ; et le sang épanché apparaît par places sous forme de cordons entrelacés comme une pelote de fil (M. Bazy).

Ainsi on peut voir l'infarctissement, mais aussi des lésions de congestion simple par vaso-dilatation capillaire due à une sorte de stupeur frappant les vaisseaux périphériques. ... Sorte de paralysie vaso-motrice, d'asystolie du cœur périphérique selon la conception de Laubry et Tzanck (Société médicale des Hôpitaux, juillet 1930) : pour ces auteurs « il existe un « cœur périphérique » chargé de débiter continuellement la quantité de sang que distribue le moteur central qui est le cœur ».

3° LAPINE 9 (déjà citée). — Injection préparante de 1 cm³ de culture de colibacille ; injection déchaînante : 1/2 cm³ sous-cutanée de deux cultures de colibacille et de staphylocoque.

Dans ce cas, la coupe histologique des poumons (pl. II, fig. 4) montre, outre l'extravasation sanguine hors des vaisseaux et la dilatation vasculaire, un encerclement des grosses bronches

par des couronnes de leucocytes, réalisant de véritables abcès miliaires, qui, par endroits détruisent les parois bronchiques et viennent faire irruption dans la cavité interne des bronches ; et nous retrouvons ainsi les aspects décrits par P. de Boissezon dans son travail sur le rôle des poumons dans l'immunisation.

L'ensemble de ces lésions pulmonaires :

- lésions de congestion simple.
- lésions par effraction,
- lésions inflammatoires, élimination septique par les bronches et abcès miliaires,

doivent sans doute répondre pour une grande part de bien des accidents pulmonaires post-opératoires.

2° Troubles circulatoires.

Il nous paraît inutile de reprendre la description des phénomènes de vaso-dilatation observés dans tous les cas expérimentaux.

Celle-ci peut être : diffuse, lapine 16 ; ou localisée, lapines 13, 16 et 22 (pl. I, fig. 1 et 2, pl. III, fig. 5),

3° Réactions péritonéales.

Celles-ci ont retenu plus longuement notre attention.

Nous avons pu montrer l'innocuité des injections intrapéritonéales de cultures et de filtrats à des animaux non sensibilisés.

COBAYE 1. — M. J..., déjà cité, a subi une tentative infructueuse de sensibilisation par le streptocoque et une hystérectomie subtotale avec injection de streptocoque dans le col et dans le péritoine, inoffensive.

LAPINE 8. — L..., non préparée. A subi une hystérectomie subtotale avec injection de colibacilles en culture dans le col et dans le péritoine, absolument inoffensive.

(Cette intervention a simplement préparé l'animal qui suc-

combera trois semaines plus tard, vingt-quatre heures après une injection déchaînant sous-cutanée d'une culture analogue.)

De même, la LAPINE 7 (G...) préparée par 2 cm³ de culture de colibacille en injection intra-veineuse, résiste à une hystérectomie subtotale avec injection dans le col et dans le péritoine, de colibacille.

(La sensibilisation par voie intra-veineuse à l'aide de culture étant très inconstante, il semble qu'il y ait élimination très rapide des germes.)

De même encore, le COBAYE 3 (G...) dont l'intra-dermo-réaction à l'endococcine demeure négative malgré deux injections sous-cutanées de culture de colibacille mêlée à de l'huile de paraffine.

Chez cet animal non sensibilisé une injection intra-péritonéale de 3 cm³ de la même culture demeure sans effet.

Par contre, le COBAYE 4 (S...) voit son intra-dermo-réaction à l'endococcine devenir positive deux jours après une injection sous-cutanée de culture pure de colibacilles.

Quatre jours après la première injection une inoculation intra-péritonéale de colibacilles (2 cm³) amène la mort en vingt-quatre heures.

A l'autopsie on trouve une péritonite à colibacilles avec fausses membranes et en même temps un œdème séro-hémorragique des deux poumons.

La LAPINE 17 (Bl...) dont l'observation sera reprise plus loin, succombe à une péritonite secondaire elle-même à l'infarctus intestinal.

Il nous apparaît donc que des péritonites septiques secondaires à des interventions, peuvent ne pas être dues toujours directement aux germes situés au voisinage du foyer opératoire, mais indirectement, chez des sujets hypersensibles à ces mêmes germes, il s'agit alors d'une réaction, focale secondaire, conclusion applicable à la pratique humaine (obs. XVIII).

QUATRIÈME PARTIE : La vaccinothérapie sensibilisante.

La même lapine 17, Bl..., a une intra-dermo-réaction à l'endococcine négative et reçoit sous la peau 2 cm³ de cette endococcine. Le lendemain on pratique l'hystérectomie subtotale avec injection de colibacilles et de staphylocoques en culture dans le col. Les trois jours qui suivent l'intervention, l'animal est abattu, puis semble se rétablir ; meurt enfin douze jours plus tard.

A l'autopsie, on constate une péritonite diffuse avec fausses membranes : le point de départ n'est autre qu'un abcès développé autour d'une fistule entéro-rectale, secondaire à l'infarctus du grêle. Cette fistule explique la lientérie qui existait depuis quelques jours. Cette lésion du grêle, type des lésions allergiques comme on l'a vu, semble donc en relation avec une sensibilisation par le vaccin dont l'injection a été pratiquée la veille de l'intervention.

(L'examen histologique de la paroi de l'abcès montrait que cette paroi n'était autre qu'une paroi intestinale infarctée (voir pl. IV, fig. 8).

EN CONCLUSION, nous avons insisté déjà sur le caractère : désensibilisant de la vaccinothérapie sur les individus sensibilisés ;

sensibilisant au contraire chez les individus non sensibilisés, dangereux donc, lorsqu'on la pratique trop près de la date de l'intervention.

CINQUIÈME PARTIE : Tentative de modification des réactions d'hypersensibilité à l'infection par l'atropine.

LAPINE 30 (H...) reçoit par injection intra-veineuse 2 cm³ de filtrat staphylococcique (pouvoir sensibilisant maximum). Le lendemain on injecte dans la veine marginale de l'oreille gauche 1/20 de milligramme de sulfate neutre d'atropine, soit 2/10 de cm³ de la solution au quart de milligramme par cm³.

Aussitôt après, anesthésie locale à la novocaïne à 1 %, on injecte autour du splanchnique gauche 2 cm³ d'un filtrat streptococcique (dose massive du filtrat ayant le pouvoir déchaînant le plus marqué).

Une injection aussi violente pouvait, sinon entraîner la mort immédiate, comme pour la lapine 27, du moins un choc intense comme chez la lapine 21.

En fait l'animal n'a présenté aucune convulsion, simplement un état d'hébétude qui a duré quelques minutes.

Dans ce cas au moins, l'injection préventive d'atropine semble avoir modéré la réaction d'hypersensibilité qui aurait dû être particulièrement marquée.

CONCLUSIONS

Au terme de ce travail sur les réactions de l'hypersensibilité à l'infection en chirurgie, nous pensons pouvoir tirer les conclusions suivantes :

1^o Les réactions d'hypersensibilité n'existent pas seulement vis-à-vis des substances albuminoïdes et des sérums ; elles s'observent également vis-à-vis des germes infectieux. Nous en avons donné des preuves multiples dans la première partie de notre expérimentation ;

2^o Les faits dont l'interprétation doit être reprise sous cet angle de l'hypersensibilité à l'infection sont pour la plupart demeurés inexplicables jusqu'alors, morts post-opératoires imprévus, et aussi certaines hémorragies, péritonites, complications pulmonaires post-opératoires ;

3^o Ces phénomènes d'hypersensibilité à l'infection sont du même ordre que ceux d'immunité. Ce sont des réactions de défense de l'organisme. Mais alors que l'immunité consiste dans l'état réfractaire de l'organisme aux effets d'un germe et dans sa tolérance parfaite vis-à-vis de ce germe, l'hypersensibilité consiste également dans l'état réfractaire vis-à-vis d'un germe, avec intolérance à son égard ; et dans ce cas la réaction d'intolérance peut être dangereuse pour l'organisme qu'elle protège.

Immunité et hypersensibilité apparaissent donc comme deux phénomènes *diamétralement opposés* dans leurs résul-

tats, mais capables de se succéder ou de se remplacer chez un même sujet.

Comme l'immunité, l'hypersensibilité peut être naturelle ou acquise.

4^o L'hypersensibilité à l'infection doit être rapprochée de l'anaphylaxie, non seulement pour des raisons étiologiques, cliniques et humorales, mais surtout anatomo-pathologiques et pathogéniques.

C'est en effet la constance des lésions d'asystolie périphérique, de vaso-dilatation périphérique dans les manifestations d'hypersensibilité à l'infection comme dans celles de l'anaphylaxie, qui ont conduit à une pathogénie univoque : l'atteinte du système neuro-végétatif.

Les mêmes raisons anatomiques font comparer les phénomènes d'Arthus et de Koch.

Toutefois l'hypersensibilité à l'infection n'est pas toujours spécifique ; et nous basant sur les travaux de Sanarelli et de Schwartzmann, nous avons pu écrire que tout terrain porteur de germes ou hypersensible pouvait dans certaines conditions de préparation être le siège de manifestations plus ou moins graves d'hypersensibilité à l'infection, sans que pour cela le caractère spécifique ait besoin d'être respecté.

5^o Les manifestations cliniques de l'hypersensibilité à l'infection ont pu être reproduites expérimentalement dans la troisième partie de notre expérimentation personnelle. Elles nous sont apparues, pour des raisons cliniques et expérimentales, pouvoir être classées en :

a) *Manifestations générales : véritable syndrome malin post-opératoire précoce*, dont les symptômes peuvent être diffus ou à prédominance

thermique,
respiratoire,

circulatoire (cardiaque, hémorragique),
nerveuse.

b) *En manifestations locales ou organiques :*

péritonéales,
pulmonaires,

ou toute autre, et du type infarctus le plus souvent.

Ces manifestations organiques sont en général retardées, *survenant après un intervalle libre.*

Tous ces troubles peuvent être mortels, ou au contraire rapidement régressifs et disparaissant sans laisser de traces.

Dans certains cas même, un tel incident lorsqu'il est du type régressif, semble avoir une heureuse influence sur l'évolution ultérieure des suites opératoires.

6° Nous appuyant sur les travaux de Reilly et de son école, et sur les résultats de la deuxième partie de notre expérimentation personnelle, nous croyons pouvoir attribuer au système neuro-végétatif un rôle prépondérant dans la genèse des réactions d'hypersensibilité à l'infection ; il est capable de déterminer l'immunité ou l'hypersensibilité ;

7° Le rôle du terrain nous paraissant primordial en matière d'hypersensibilité naturelle, nous avons songé, à la suite des travaux de Garreton, Tinel et Santenoise à explorer le tonus vago-sympathique chez un grand nombre de malades.

Nous croyons pouvoir conclure que l'hypervagotonie franche doit être considérée comme favorable aux réactions d'hypersensibilité.

Elle sera décelée par la recherche du réflexe oculo-cardiaque et par les épreuves à l'atropine de Danielopolu.

De même l'intra-dermo-réaction faite avec un vaccin polyvalent nous paraît une épreuve facile à pratiquer et donnant des renseignements de grande valeur sur l'état

d'hypersensibilité à l'infection. Elle s'applique à la fois à la recherche des états naturels et acquis d'hypersensibilité.

Le traitement préventif et curatif que nous proposons, découle de l'idée pathogénique que l'on peut se faire de ces réactions : diminuer l'hypervagotonie, exciter le sympathique, éviter l'acidose. Associer les médications spécifiques des organes atteints.

Désensibiliser les malades avant l'intervention.

8° Ces considérations nous ont amené à envisager le problème de la vaccinothérapie : en tant que bactériothérapie des infections existantes, elle met en œuvre des réactions favorables d'intolérance, ou désensibilise.

En tant que vaccination pré-opératoire, elle ne devra à notre sens être pratiquée que sur les sujets ayant une intra-dermo-réaction positive, afin de les *désensibiliser*.

On n'interviendra que lorsque l'intra-dermo-réaction sera devenue négative, au besoin après plusieurs séries de vaccination (cette pratique n'entraînant comme nous l'avons démontré aucun retard dans le mouvement global d'un service de chirurgie, ni aucune charge supplémentaire, mais un accroissement de sécurité).

On pourra vacciner également, même si l'intra-dermo-réaction est négative, les malades ayant une leucocytose élevée. Mais il s'agit alors de la bactériothérapie que nous avons déjà envisagée. L'intervention ne sera pratiquée que longtemps après.

L'emploi des vaccins est à double effet, et comme nous l'avons montré expérimentalement (4^e partie), et sans doute aussi cliniquement, un vaccin risque de déclencher un phénomène d'intolérance en cas de bactériothérapie, ou de sensibiliser les malades en cas de vaccination pré-opératoire : l'intervention jouant alors le rôle d'injection déchainante.

M. Louis Bazy avait déjà attiré l'attention sur le danger de l'emploi des vaccins en ces termes : « A mes yeux, chaque

injection de vaccin doit être considérée comme une véritable expérimentation sur l'homme ».

Et encore : « Si chaque fois qu'on se trouve en présence d'une infection on s'efforce de supputer la manière dont elle peut évoluer, on se sera éloigné un peu de l'empirisme qui régit encore trop souvent l'usage de la vaccinothérapie et on aura évité bien des déboires ».

L'emploi de la vaccination dans les conditions que nous avons indiquées doit diminuer au maximum le risque infectieux post-opératoire ; autrement il peut l'accroître.

* * *

A notre sens, ceux pour lesquels l'existence des réactions d'hypersensibilité à l'infection est une certitude, voient se préciser la raison de certains déboires post-opératoires, en conduisent plus judicieusement la thérapeutique et surtout manient plus heureusement la vaccinothérapie :

Ils exploitent l'hypersensibilité.

Ceux qui la méconnaissent au contraire, observeront encore certains accidents post-opératoires qui leur paraîtront inexplicables :

Ils subiront l'hypersensibilité.

Vu : Le Président de la thèse,

M. GOSSET.

Vu : Le Doyen,

M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ALAJOUANINE et QUÉNU. — Pâleur et hyperthermie chez une jeune fille de 17 ans. *Ac. Chir.*, 20 janvier 1937, p. 60.
- AMELINE (A.). — Infarctus du mésentère. XLIV^e Congrès de l'Assoc. française de Chir. Paris, octobre 1935.
- ANTOINE (E.) et MARTEL (T. DE). — *Concours Médical*, 17 mai 1925, n° 20.
- ARMINGEAT. — Le syndrome pâleur et hyperthermie chez les nourrissons opérés. Thèse Paris, 1929 ; *Bull. Soc. Ped.*, n° 8, 16 oct. 1928 ; *Gaz. Méd. France*, n° 6, 15 avril 1929 ; *Journ. Méd. et Chir. Pratiques*, t. CIII, n° 17, 10 sept. 1932, p. 634.
- ARTHUS. — De l'anaphylaxie à l'immunité. Paris Doin, 1921.
- BARDIN. — Thèse Paris, 1936.
- BAZY (L.). — *Soc. Chir.*, 12 mars 1919, séro-vaccination ; 28 mars 1917, p. 824 ; 13 mai 1925, p. 567.
- Le microbisme latent, son importance en chirurgie. *L'action médicale*, oct. 1922.
 - Les infections post-opératoires à type toxémique. *Journal de Médecine*, 10 nov. 1924.
 - La vaccinothérapie en chirurgie. *Presse Médicale*, 14 mars 1925, n° 21, p. 329.
 - Les réveils infectieux post-opératoires. *Gazette Méd. de France*, 1^{er} oct. 1934, p. 813.
 - L'immunisation pré-opératoire. *La Clinique*, févr. 1923 ; *Soc. de Chir.*, 17 juin 1925, p. 733.
 - Du rôle de l'intolérance et de l'hypersensibilité aux germes microbiens dans la pratique chirurgicale. *Ac. de Méd.*, 3 mars 1925.
 - Congrès de Londres, 17-20 juillet 1923.

- *La Clinique*, juin 1925.
- *Progrès Médical*, 30 nov. 1925, n° 49, p. 1795 ;
- Quelques considérations sur la bactériothérapie en Chirurgie. Livre jubilaire du Prof. H. Hartmann. Masson, 1932.
- BAZY (L.) et VALLÉE (H.). — *Société de Chir.*, 17 avril 1918, p. 706.
Phénomènes toxiques de choc. *Société de Chir.*, 5 février 1919 ; *Société de Chir.*, 11 mai 1921, p. 671.
- BAZY (L.) et CUVILLIER. — *Presse Médicale*, 25 avril 1918, n° 24, p. 219.
- BAZY (L.) et NABIAS (DE). — *Société de Chir. de Paris*, 11 mai 1921 et 28 juin 1924, p. 739.
- BAZY (Pierre). — L'intra-dermo-réaction en chirurgie. *Ac. de Méd.*, 8 mai 1928.
- BECKMANN (Rochester). — Complications post-opératoires. *Annales of Surgery*, t. LVII, n° 5, mai 1913, p. 718 à 729.
 - Complications post-opératoires ; étude basée sur 6.825 interventions faites à la clinique Mayo en 1913. *Surgery, Gynecology and obstetric*, t. XVIII, n° 5, mai 1914, p. 551 à 556.
- BERCEANU, MARINESCO, SLATINA et ALBULESCO. — L'origine des réactions post-opératoires (leucocytose, fièvre, azotémie) et leur importance pratique dans le pronostic des suites opératoires. *Presse Médicale*, 1930, n° 71.
- BERTONI. — Syndrome hyperthermique post-opératoire chez les nourrissons. Essai pathogénique. *Journ. Méd. Lyon*, 1929, n° 229, p. 467.
- BESREDKA. — Le choc anaphylactique et le principe de la désensibilisation, 1 vol. Masson, 1930.
- BOIRON. — Importance de la flore microbienne dans les ulcères et cancers gastro-duodénaux dans l'étude des complications pulmonaires post-opératoires. *Société de Biologie*, t. CXIL, n° 30, 14 oct. 1932, p. 174.
 - Contribution à l'étude de la flore microbienne des ulcères gastro-duodénaux et de son rôle dans l'étiologie des infections pulmonaires post-opératoires. *Revue de Chir.*, 1933, n° 9.
- BOISSEZON (P. DE). — Etat réactionnel du poumon au cours des

diverses immunisations pratiquées par voie sous-cutanée. *Annales de l'Inst. Pasteur*, t. LVI, n° 5, mai 1936.

— Le rôle du poumon dans l'immunisation.

BOQUET (A.). — Hypersensibilité et immunité in *Encyclopédie Chirurgicale* (Tuberculose, avril 1934).

BORDET (J.). — Relation entre l'allergie et l'immunité. VIII^e Conf. de l'union internationale contre la tuberculose. La Haye, Amsterdam, sept. 1932.

BORDET (P.). — Contribution à l'étude de l'allergie. *Annales de l'Inst. Pasteur*, t. LVII, n° 4, oct. 1936.

BOUCHÉ (G.) et HUSTIN (Bruxelles). — Les phlegmons allergiques. *Jour. de Chir.*, t. XVII, p. 435-449.

CADENAT et DUFOUR. — L'emploi des inhalations de gaz carbonique en chirurgie. *L'Hôpital*, mars 1933.

CAPELLE. — Les troubles respiratoires fonctionnels des opérés améliorés par la suppression de la douleur locale post-opératoire. *Zentr. f. Chir.*, année LX, n° 23, 10 juin 1933.

CHALIER. — La préparation des malades à l'opération. XXXIX^e Congrès de Chir. Paris, 1930.

CHENUT. — Suites opératoires et état biologique. *Revue de Chirurgie*, 1922.

CHEVRIER. — Un cas de mort rapide sans accident local après appendicectomie à froid. *Soc. Chir.*, 16 juin 1920.

CONTE. — Les affinités de la toxine streptococcique pour le système neuro-végétatif. Application à la pathologie de la scarlatine. Thèse Paris, 1937.

COSTE et BERNARD (J.). — Observation d'hématurie et d'érythème noueux, consécutifs à une section de bride pleurale. *Bull. Soc. Méd. Paris*, 24 déc. 1934.

DELATRE. — Bactériologie de défense et gaine périveineuse de Champy et Louvel. *Presse Médicale*, 2 janv. 1937.

DELARUE, JUSTIN-BESANÇON et BARDIN. — Contribution à l'étude anatomique et physiologique des infarctus du poumon d'origine embolique. Le rôle du système vaso-moteur. *Annales d'Anat. Path.*, 1935, p. 681.

DELORE et JOUVE. — *Revue de Chirurgie*, t. LXV, mai 1927.

DESPLAS et RONCHESE. — Vaccination pré et post-opératoire des opérés. *Presse Médicale*, 17 février 1932, p. 259.

- DUCUING. — Eléments de vaccinothérapie. *Toulouse Méd.*, sept. 1926.
- DUCUING et MILETZKY (Mlle). — La vaccination pré-opératoire. *Monde Médical*, avril 1929, p. 461.
- DUVAL (P.) et GRIGAUT. — La théorie chimique du shock toxique et la toxémie microbienne. *Soc. Chir.*, 26 mars 1919, p. 565.
- DUVAL (P.) et BINET (L.). — Essai expérimental sur la pathogénie de certaines complications post-opératoires. *Ac. Chir.*, t. 62, n° 5, p. 181.
- DUVAL (P.), ROUX, GATELLIER et MOUTIER. — Relation entre l'état infectieux des parois gastriques et certains troubles consécutifs à la gastro-entérostomie. *Soc. Chir.*, 3 mars 1926, p. 270.
- DUVAL (P.), ROUX et GOIFFON. — Essai sur l'intoxication par les polypeptides. *Presse Médicale*, 14 nov. 1934.
- DUVAL (P.), ROUX et MOUTIER. — De la septicité des parois gastriques et des lymphangites péri-gastriques dans certains ulcères gastro-duodénaux. *Soc. Chir.*, 23 mai 1923, p. 756.
- Rôle de l'infection dans l'évolution des ulcères gastro-duodénaux. Indications thérapeutiques. *Presse médicale*, 3 janvier 1935, p. 3.
- EDMENDO ESCOMET. — *Revue de médecine*, 1903, p. 459.
- ENRIQUEZ. — Des injections massives de sucre dans le sang (sérum glucosé à 300 ‰) dans les états infectieux et toxiques graves. *Bull. Ac. Méd.*, t. LXXI, n° 1, 6 janvier 1914, p. 33-34.
- FAGGE. — La valeur des examens de sang en chirurgie. *Guy's hospital reports*. Londres, 1920, et *Chir. Journal*, Londres, 1922.
- FARIANI (G. M.) et TORRACA (L.). — Eléments pour évaluer la résistance des sujets à opérer et pour diminuer les risques opératoires. *Archivio italiano di chirurgico*, vol. XXIX, fasc. 6 bis, mars 1928, p. 763-776 et 785-794.
- FÈVRE. — Contribution clinique à l'étude de l'infection dans les ulcères chroniques gastro-duodénaux. Thèse Paris, 1927.

- FONT-RÉAULX (P. DE). — Le retentissement nerveux des phénomènes de choc. Thèse Paris, 1937.
- FRANS JONCKHEERE. — *Soc. belge de Chir.*, séance de mai 1936.
- FREDET. — Azotémie post-opératoire. *Soc. Chir.*, t. LIX, n° 24, 8 juillet 1933, p. 1068.
- FRIEDMANN. — Rôle du système neuro-végétatif dans les réactions d'hypersensibilité. Thèse Paris, 1936.
- FUNCK-BRENTANO. — Vaccins en gynécologie. *Monde Médical*, 1^{er} février 1937.
- GASTINEL, DELORME et CONTE. — Affinités expérimentales de la toxine streptococcique scarlatineuse pour le système neuro-végétatif. *Presse Méd.*, 1936, p. 1806.
- GAUDEY. — L'ulcère simple et la nécrose hémorragique des toxémies. Thèse Paris, 1899.
- GERNEZ. — Inoculation cutanée et défense de l'organisme. L'intradermo-réaction et l'intradermo-inoculation. Thèse Lille, 1924.
- GIBELLI (Gênes). — Recherches expérimentales sur les rapports entre les shocks et l'infection. *Semaine Médicale*, t. XXIX, n° 50, 15 déc. 1909, p. 591-592.
- GILBERT et LIPPMANN. — Microbisme biliaire normal. *Revue Fr. de Chir.*, 3 mars 1903.
- Microbisme pancréatique. *Soc. Biol.*, 6 fév. 1904.
- GILSON et GRATIA. — Sensibilisation au catgut. *Jour. de Chir.*, t. LII, janvier 1938.
- GOSSET et THALHEIMER. — Vaccin et chirurgie. *Monde Médical*, 1^{er} fév. 1937.
- A propos des complications pulmonaires en chirurgie gastrique. *Soc. de Chir.*, t. LI, 1926, p. 193-197.
- GOSSET et FUNCK-BRENTANO (P.). — La péritonite à colibacilles dans les suites des hystérectomies supra-vaginales pour fibrome. *Ac. Chir.*, 17 mars 1937, t. 63, n° 10, p. 363.
- GOLDBERG (Raymonde). — Essai de vaccination pré-opératoire. Thèse Paris, 26.
- GRAEUWE (DE) (Bruxelles). — L'examen pré-opératoire de la résistance des opérés. *Jour. de Chir.*, t. X, p. 433.
- GRATIA et LIUZ. — Phénomènes de Sanarelli et de Schwartzmann

- ou l'allergie hémorragique. *Ann. Inst. Pasteur*, t. XLIX, 1932, p. 15, t. L, 1933, p. 89.
- GRÉGOIRE. — Infarctus de l'intestin. *Bull. et Mémoires de la Soc. de Chir.*, 1934, n° 35, p. 1394.
- GRÉGOIRE. — Infarctus de l'intestin par choc d'intolérance. *Jour. Chir.*, t. 48, n° 3, p. 305, sept. 1936.
- GRÉGOIRE et COUVELAIRE (R.). — Pancréatite hémorragique. *Les Echos de la méd.*, 1^{er} déc. 1935.
- GEREVITSCH (Korgten, Ukraine). — Sur les hémorragies intestinales et intra-péritonéales après appendicectomie. *Zentralblatt f. Chir.*, LIII, n° 43, 23 oct. 1926, p. 2721-2725.
- HARVIER. — Pathologie du sympathique. *Traité de Pathologie médicale*. Sergent, t. IX, p. 281-313.
- HAUDUROY. — Aspect bactériologique des vaccinations en thérapeutique chirurgicale. *Monde Méd.*, 1^{er} février 1937.
- HEULLY (Nancy). — Recherches sur l'indice opsonique dans quelques affections chirurgicales en particulier pendant la période post-opératoire. *Rev. Méd. de l'Est*, t. XLVIII, 15 janvier 1920, p. 87-100.
- HOSKIVEC. — Influence du système neuro-végétatif sur le système réticulo-endothélial. Volume jubilaire de G. Marinenco, 1933, p. 293-300.
- HUTINEL. — Les scarlatines chirurgicales. *Bulletin Médical*, t. XXXIV, n° 19, avril 1920, p. 523-527.
- HRISTER. — Nouvel emploi systématique post-opératoire du vaccin de Delbet. *Ac. Chir.*, 21 oct. 1936, p. 1159.
- KÖNIG. — Contribution à l'étude du traitement des complications pulmonaires post-opératoires par l'éther et l'auto-hémothérapie. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*, t. CXCIX, n° 3, 5 nov. 1926.
- KOSTLIVY (Bratislava). — Le traitement de l'infection chirurgicale locale et générale. *Wiener medizinische Wochenschrift*, an LXXXI, n° 39, 26 sept. 1931, p. 1263-1270.
- KOURILSKY, GUILLOT (M.) et ONG-SIAN-GUAN. — Etude sur le mécanisme des lésions hémorragiques d'origine allergique et anaphylactique. *Revue d'immunologie*, t. IV, n° 3, mai 1938, p. 230.
- LADET (Mlle). — Le syndrome malin au cours des toxi-infections. Thèse Paris, 1937.

- LAMARE. — Contribution à l'étude des septicémies post-opératoires. Thèse Paris, 1924.
- LAMBRET. — A propos de la vaccination préventive des complications pulmonaires dans les opérations gastriques. *Soc. Chir.*, vol. 52, p. 278, 3 mars 1936.
- A propos de la vaccination pré-opératoire dans les interventions gastriques. *Soc. Chir.*, 2 juillet 1930, p. 906.
 - Sur la vaccination préventive des complications pulmonaires dans les opérations sur l'estomac. *Soc. Chir.*, 20 juin 1923, p. 926.
 - La préparation des malades à l'opération. Rapport au XXXIX^e Congrès de Chir. Paris, 1930.
 - Des soins pré et post-opératoires, du choix de l'anesthésie dans les opérations sur l'estomac. XXXIII^e Congrès, Paris, 1924.
 - Recherches sur les complications pulmonaires des opérations sur l'estomac. *Soc. Chir.*, 22 juin 1921.
- LARGET et LAMARE. — A propos de la vaccination pré-opératoire en chirurgie gastrique. *Bulletin Médical*, 23 avril 1930.
- LARGET, LAMARE, COURTOIS et LECOQ. — Réflexions à propos des morts subites post-opératoires. *Bull. Méd.*, n° 2, 9 janv. 1937, p. 21.
- LAUBRY et TZANCK. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp.*, juillet 1930 ; *Bull. Ac. Méd.*, 22 juillet 1930 ; *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp.*, 23 juillet 1931.
- LECÈNE et FROUIN. — Le microbisme latent dans les plaies de guerre. *Ac. des Sciences*, mai 1916, t. CLXVII, n° 19, p. 722-724.
- LECLAINCHE et VALLÉE. — Le sérum polyvalent dans le traitement des plaies et des infections consécutives. *Arch. de Méd. et de Chir. militaires*, t. LXVI, n° 6, déc. 1916, p. 774-781.
- LEGUEU et DOSSOT. — Vaccins en urologie. *Monde Méd.*, 1^{er} février 1937.
- LEMONT. — Hyperthermie et système neuro-végétatif. Thèse Paris, 1937.
- LEMOINE (A.) et VARAZ. — Moyens d'exploration du système neuro-végétatif. *Encycl. Méd. Chir.*, janv. 1937, p. 13502.

- LERICHE. — Préparation des malades aux opérations. XXXIX^e Congrès de Chir. Paris, 1930.
- LERICHE et FONTAINE. — Hyperleucocytose par intervention sur le sympathique cervical et péri-artériel. *Presse Médicale*, 4 sept. 1926, p. 1121.
- LEROUX-ROBERT. — L'auto-vaccination contre le microbisme latent des infections récidivantes et chez les porteurs de germes. XXXVI^e Congrès fr. d'O.-R.-L. Paris, 7-9 mai 1922.
- LÉVY. — Le microbisme latent. Thèse Montpellier, 1916.
- LUMIÈRE (Auguste). — Les problèmes de l'anaphylaxie. Doin, 1 vol., 1924.
- MAYO (W. J.) (Rochester). — Mortalité et résultats éloignés en chirurgie. *Surgery, gynecology and obstetric.*, 1921, t. XXXII, n° 2, p. 97-103.
- MICHEL-BÉCHET. — Le moment opératoire. *Cahier de pratique médico-chirurgicale*, mai-juin 1936.
- MORNARD. — La vaccination pré-opératoire. *Presse Méd.*, 2 nov. 1927, p. 1929.
- MURARD. — La vaccination pré-opératoire dans les interventions gastriques. *Soc. de Chir.*, juin 1930, p. 1456.
- NEEF. — Interprétation de la fièvre post-opératoire dans les cas aseptiques. *American Journal of Surgery*, t. XXVI, n° 12, déc. 1912, p. 425-430.
- NEUHOFF (H.-H.) et AUFSES (A.-H.) (New-York). — Les causes de mort après opération. *Ann. of Surgery*, vol. XCI, n° 3, mars 1930, p. 321-328.
- NEUMANN. — A propos de la vaccination préventive dans la préparation des malades aux opérations. XXXIX^e Congrès Chir. Paris, 1930.
- NICOLLE (Ch.). — Conception des anticorps et de leurs effets. *Ann. Inst. Pasteur*, 1908, vol. XXII.
- Le destin des maladies infectieuses, 1 vol. Alcan, 1934.
- NOCARD et ROUX. — Sur la récupération et l'augmentation de la virulence de la bactérie du charbon symptomatique. *Ann. Inst. Pasteur*, 1887.
- OLIVIER (Cl.). — Pneumopathies post-opératoires précoces des interventions abdominales. Thèse Paris, 1938.

- OULIÉ. — Contribution à l'étude des états de shock par intoxication en chirurgie de guerre. Thèse Paris, 1919.
- PAPAFOTIS. — Rôle des troubles vago-sympathiques dans l'œdème aigu du poumon. Thèse Paris, 1930.
- PETIT-DUTAILLIS. — Rapport de A. Gosset. *Soc. Chir.*, 8 juillet 1931, p. 1070.
- PETREN (Lund) (Suède). — Les causes de morts post-opératoires. *Zentral. f. Chir.*, t. LIV, n° 35, 27 août 1927.
- Sur les causes de mort après opération. *Ann. of Surgery*, vol. 92, p. 1, 1930.
- PRÉCOLLES. — Quelle valeur donner à la leucocytose. Azotémie et fièvre post-opératoires. *Clin. Chir.*, an VIII, t. XXXV, p. 1.
- PHILIBERT. — Septicémie éphémère provoquée par l'intervention chirurgicale. *Revue de Biologie*, juillet 1922.
- PHOCAS (Athènes). — Le réveil de l'infection des plaies par l'acte chirurgical. *Soc. Chir.*, t. XLI, n° 34, 19 octobre 1915, p. 1933-1937.
- QUÉNU. — *Société de Chirurgie*, 26 mars 1919.
- REILLY, RIVALLIER, COMPAGNON, LAPLANE et DU BUIT. — Rôle du système neuro-végétatif dans la genèse des lésions intestinales de la fièvre typhoïde. *Ann. de Méd.*, t. 37, nos 2, 3, 4, fév., mars, avril 1935.
- RENOUET (P.). — Trois observations de tuberculoses cutanées réactivées et aggravées à la suite de la cuti-réaction. *Soc. médico-chir. des Hôp. libres*, 3 mai 1938.
- RENDLE, SHORT et FRASER (A.-O.). — Morts inattendues après l'opération. *British medical Journal*, n° 3465, 4 juin 1927, p. 1001-1004.
- RICHEL (Ch.). — *L'Anaphylaxie*, 1911 ; *L'Anaphylaxie*. Alcan, 1930.
- ROBINEAU. — La maladie post-opératoire. *Arch. de l'Inst. Proph.*, t. IX, n° 2.
- ROUSSET. — Dilatation aiguë post-opératoire de l'estomac. *Presse méd.*, 29 sept. 1934.
- RUBRITJUS (Prague). — Les moyens de défense, leucocytaires et humoraux, contre l'infection. *Beitrag zur klinischen Chirurgie*, t. LXVI, mars 1910, p. 337-371.

- SANARELLI. — *Ann. Inst. Pasteur*, t. XXXVIII, 1924, p. 11.
- SANTORO. — Les morts foudroyantes post-opératoires. *Rinascenza medica*, XLIV, n° 10, 5 mars 1928, p. 244-246.
- SAUVÉ. — Rapport XXXIX^e Congrès fr. de Chir., Paris, 6-11 oct. 1930.
- SCIARI et ENRICO. — Microbisme latent dans les infections chirurgicales. *Inst. spécial de path. Chir. de l'Université Royale de Rome*, 1923.
- SÉNÈQUE et GOSSET (J.). — Syndrome abdominal aigu au cours du purpura. *Journ. de Chir.*, 1932, t. XI, n° 6.
- SÉZARY. — La pratique des tests cutanés. *Bull. de la Soc. de Derm. et de Syph.*, n° 1, janv. 1935.
- SINGER (E.) et EDEL (H.). — Au sujet des infections post-opératoires. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*, t. CCXI, p. 301.
- SONNENBURG. — Signification diagnostique et pronostique de la leucocytose inflammatoire. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, t. XXXVII, n° 15, p. 673.
- TEISSIER (P.), REILLY (J.) et RIVALLIER (E.). — Modes d'action de la vaccinothérapie. *Ann. de Méd.*, t. 35, n° 2 et 3.
- TINEL (J.). — Le système neuro-végétatif. Masson, 1937.
- TINEL (J.) et SANTENOISE. — Vago-sympathique et choc anaphylactique. *Jour. Méd. Fr.*, mars 1922.
- TINEL (J.) GARRELON et SANTENOISE. — Vago-sympathique, anaphylaxie et intoxication. *Presse méd.*, 7 avril 1923.
- TINEL (J.). — Conception générale du système neuro-végétatif et de ses manifestations morbides, 1930.
- TOUPET HERTZ et BOISSEAU. — Rôle du X dans les complications pulmonaires après gastrectomie. *Journ. des Praticiens*, 18 janvier 1936.
- TURCK (T. B.). — Le rôle de la nécrose cellulaire et de l'infection microbienne en chirurgie. *Med. Record* t. XCV, n° 12, mars 1919.
- UNGAR GROSSIORD et BRINCOURT. — Le nerf phrénique, nerf vaso-moteur histaminergique du poumon. *Ann. d'Ana. Patho.*, t. XIII, fév. 1936.
- VALLET. — Contribution à l'étude de la vaccinothérapie dans les affections chirurgicales. *Soc. Chir.*, 1921, p. 1408.

- VERNEUIL. — Du parasitisme microbique latent. *Ac. de Méd.*, 1886, IV^e Congrès français de chirurgie, 1892.
- WILKIE. — Congrès de Chir. de Londres, 17-20 juillet 1923.
- WILLIER. — Leucocytose post-opératoire. Etude de 30 cas. *Surgery, Gynecology and obstetric.*, t. XL, 1925.
- WILMER COBE et LEE. — La fréquence de l'allergie et de l'asthme dans un groupe d'atélectasie post-opératoire. *Ann. of surgery* 1930, p. 651.
- WOLFSOHN (Berlin). — Principe et valeur de l'auto-hémothérapie en chirurgie. *Thérapeutique de Gegenwart*, t. LXX, sept. 1929.
- WRIGHT. — Congrès de Chir. de Londres, 17-20 juillet 1923.
- ZAWADZKI. — Congrès de Chir. de Londres, 17-20 juillet 1923.
-

